

DIE BEDEUTUNG DER NEUEN BLUTVOLUMENBESTIMMUNGSMETHODEN
IN DER ANAESTHESIE

von

KARL SCHLARB

Mainz 1966



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Anaesthesiologie
(Direktor: Prof. Dr. R. Frey)
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

DIE BEDEUTUNG DER NEUEN BLUTVOLUMENBESTIMMUNGSMETHODEN

IN DER ANAESTHESIE

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität zu Mainz

vorgelegt von

KARL SCHLARB

aus Dudenhofen/Hessen

MAINZ 1966

Dekan: Professor Dr. J. Borneff
Referent: Professor Dr. Frey
Tag der mündl. Prüfung: 18. November 1966



Gesamtherstellung: Ditters Bürodienst Mainz

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

I. Einleitung und Fragestellung	1
II. Bestimmung von Blutverlusten	4
1. Schätzung der Blutverluste	4
a. Subjektive Schätzung	4
b. Schätzung durch Umfangmessung	5
c. Kritik	5
2. Weitere Meßverfahren	5
a. Bestimmung durch Wiegen von Tupfern und Tüchern etc.	5
b. Bestimmung der Konzentration von Blutbestandteilen in einer Waschflüssigkeit (Hämoporrhometer und Perdo- meter)	5
c. Kritik	7
III. Die Methoden der Blutvolumenbestimmung	7
1. Bestimmung mit nicht kolloidalen Substanzen	8
2. Bestimmung mit kolloidalen Substanzen	8
a. Evans-Blue	9
b. Trypanrot	11
3. Isotopenmethoden	12
a. Markierung von Erythrozyten	12
b. Markierung von Plasmapbestandteilen	13
4. Kritik der Methoden	14
a. Farbstoffmethoden	15
b. Isotopenmethoden	16

	Seite
IV. Blutvolumenbestimmung mit dem Volemetron	17
1. Arbeitsgang des Volemetrons	18
2. Die Bedeutung des Hämatokritwertes	19
3. Die Strahlenbelastung	19
4. Die Bedeutung der Mischungszeit	19
5. Angegebene Genauigkeit der Methode	20
V. Eigene Untersuchungen zur Genauigkeit der Methode	21
1. Untersuchungsmaterial und Versuchsanordnung	21
2. Versuchsmethode	22
3. Verwendete statistische Methoden	23
4. Ergebnisse	24
a. Einfluß der Wiederholung auf das Meßergebnis	24
b. Nachweisbarkeit der individuellen Unterschiede im Blutvolumen	25
c. Die Größe des Meßfehlers in ml	25
d. Nachweisbarkeit von 400 ml Blutentnahme	26
VI. Eigene klinische Untersuchungen (Kasuistik)	27
1. Diagnostische Fälle	27
2. Differentialdiagnostische Fälle	31
VII. Diskussion	33
VIII. Zusammenfassung	35

I. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Der morphologische Aufbau der Blutzellen sowie die qualitative Zusammensetzung des Serums sind seit alters her von großem Interesse gewesen. Bei der Schockforschung ist es für den Chirurgen und vor allem für den Anästhesisten wichtig, genaue Kenntnisse über die Quantität des Blutes zu haben.

Die klassischen Symptome des Blutmangels vor allem bei Frischverletzten sind: der Blutdruckabfall, die blasse Haut sowie ein Anstieg der Pulsfrequenz. Die klassischen Symptome allein genügen aber nicht, um auf die zirkulierende Blutmenge zu schließen.

Mit einem Schock muß bei jeder größeren Verletzung gerechnet werden. Die Traumareaktion (kalte hypotone Bradykardie (ALLGÖWER)), welche man besonders häufig am Unfallsort beobachten kann, ist bei der Aufnahme in der Klinik meistens schon abgeklungen. Eine weitere Therapie, abgesehen von allgemeinen Maßnahmen wie Applikation von Analgetica, sowie Flachlagerung und Beinhochlagerung bis zur Taschenmesserposition, ist kaum notwendig. Trotzdem sind solche Patienten genau zu überwachen, da u.U. die vagovasalen Reaktionen von Fall zu Fall als Vorbote eines oligämischen Schocks auftreten können (FREY).

Nach DUESBERG und SCHRÖDER kommt es bei größeren Blutverlusten zu einer Zentralisation des Kreislaufes. Weiterhin spielt die venöse Konstriktion beim fortschreitenden Schock sicherlich eine entscheidende Rolle. Ein Spasmus der Venolen führt zu einer Stauung im vorgeschalteten Kapillargebiet und weiter zu einer Stase, sowie Exsudation, Hämokonzentration, zu Verklumpungen von roten Blutkörperchen, zur Ischämie und schließlich zum Infarkt (NICKERSON, WIEMERS). Für eine gezielte Therapie sind diese Erkenntnisse von großer Bedeutung, daher müssen wir unsere Aufmerksamkeit nicht nur auf das arterielle System lenken, sondern auch die venöse Seite des Kreislaufes mit berücksichtigen.

Unter normalen Bedingungen befindet sich nur etwa 10-15% des gesamten Blutvolumens auf der arteriellen Seite, dagegen aber ca. 85% in den Venen (GAUER und HENRY). Schon aus diesem Grunde ist der Blutdruck als alleiniges Kriterium nicht ausreichend, um die Kreislaufzustände zu beurteilen, nachdem die Durchblutung nicht nur vom Durchströmungsdruck abhängt. Der Durchströmungsdruck ist vielmehr abhängig vom Verhältnis des arteriellen Mitteldruckes zum Gefäßwiderstand: Ein hoher Druck bei verengten Arterio-

len (Zentralisation) ist schlechter als ein niedriger Druck mit erweiterten Arteriolen, wie er bei einer künstlichen Blutdrucksenkung zustande kommt. Wie lange wir eine Zentralisation als gefährlich ansehen können oder wann eine Zentralisation als sinnvoll anzusehen ist, können wir aus einer einfachen Bestimmung des systolischen und diastolischen Blutdruckes nicht erkennen; außerdem ist es so gut wie unmöglich abzuschätzen, wie stark oder wie wenig die einzelnen Organe durchblutet sind, auf welche es bei einer mangelnden Durchblutung ankommt. Wann das Stromzeitvolumen den kritischen Wert erreicht hat, können wir nicht sagen. Aus Experimenten wissen wir, daß dieses Stadium schon eintreten kann, wenn Blutdruck und Pulsfrequenz noch kaum meßbar vorhanden sind. Nach diesen grundsätzlichen Feststellungen erhebt sich die Frage, welche klinischen Kriterien für die Diagnostik eines Schocks verwertbar sind. Die Laboratoriumswerte sind jedenfalls nicht in den ersten Stunden nach dem Trauma für die Beurteilung eines Blut- und Flüssigkeitsverlustes verwertbar, ja sie können sogar zu einer verfehlten Therapie verleiten. In den operativen Fächern bewährt sich die von GRANT und REEVE angegebene und von ALLGÖWER ergänzte Einteilung des Schocks:

Klinische Symptome:

- | | |
|--|---|
| 1.) kalte Akren, Puls 100-200/Min.
RR über 100 mm Hg | kalte normotone Tachykardie |
| 2.) kalte Akren, schweißbedeckte Haut,
zyanotische Lippen, Puls 120-150/Min.
RR um 80 mm Hg oder tiefer, fehlende
oder zu geringe Urinsekretion | kalte hypotone Tachykardie |
| 3.) kalte Akren, Puls unter 100-60/Min.
RR unter 100 mm Hg | kalte hypotone Bradykardie
(vasovagale) Traumareaktion |

Die Blutdruck- und Pulswerte werden bei dieser Einteilung (ALLGÖWER) durch klinisch leicht feststellbare Symptome ergänzt, wobei die Blässe und Kälte der Haut, der Füllungszustand der sichtbaren Venen, Farbe und Zirkulationsverhältnisse des Nagelbettes wertvolle und erste Hinweise auf eine mangelnde Durchblutung geben, auch wenn der Blutdruck normale Grenzwerte noch unterschreitet. Es ist unerlässlich, die stündliche Urinausscheidung zu kontrollieren; denn sie gibt uns Hinweise für ein eventuelles Bestehen einer Zentralisation bei noch normalen Blutdruckwerten. Die Urinausscheidung ist ein Maß einer Gefäßkonstriktion und bietet damit einen Überblick über die Tätigkeit eines früh-

zeitig mangeldurchbluteten Organs. Eine unzureichende Durchblutung der Niere ist zu diagnostizieren, wenn die Harnproduktion so geringe Werte erreicht hat, daß weniger als 30 ml pro Stunde ausgeschieden werden. Der Venendruck ist noch ein klinisch einfach feststellbares Maß. Man ermittelt, unter welchem Niveauunterschied zum Vorhof die intravenöse Infusion zum Stillstand kommt. Man kann zwar also aus diesem Symptom und seinem zeitlichen Ablauf einen Schock diagnostizieren, man kann auch das Ausmaß einer Zentralisation abschätzen. Es besteht jedoch nie die Möglichkeit, aus solchen Symptomen einen direkten Rückschluß auf die verlorene bzw. noch vorhandene Blutmenge zu bekommen. Bei den verschiedenen Schockformen, besonders in der Chirurgie (traumatisch und Verletzungsschock) ist die auslösende Ursache die Verminderung der zirkulierenden Blutmenge, die exakt und schnell bestimmen zu können, bei der Behandlung von Unfallverletzten eine unbedingte Notwendigkeit ist. Aber nicht nur Verletzte, sondern auch alle Patienten, die klinisch nicht eine manifeste Oligämie haben, sind bei der Operation stark schockgefährdet.

Bei einem chronisch Kranken (Tumor, Magenulcus, chronische Eiterung) müssen wir mit einem reduzierten Volumen rechnen. Erfahrungsgemäß haben auch an sich gesunde ältere Patienten ein relatives Volumendefizit. Trotz verminderter Blutmenge und gesteigerter Gefäßreaktion zeigt sich unter alltäglicher Belastung keine Kreislaufinsuffizienz. Diese Patienten können aber schon bei Einleitung der Narkose in einen bedrohlichen Kreislaufzustand geraten.

Die Auswirkungen eines durch verminderte Herzleistung ausgelösten Schocks auf den Organismus stimmen mit denen eines durch Oligämie entstandenen Schocks praktisch überein. Auch von internistischer Seite wird diese Auffassung bestätigt (BUCHBORN, MATTHES, WEIL und Mitarb.).

Auch die postoperative Kreislaufinsuffizienz ist in den meisten Fällen eine Verlegenheitsdiagnose, da eine Hypovolämie nicht frühzeitig genug erkannt wird. Es ist erstaunlich, wie schnell sich die Patienten nach Beseitigung eines Defizits erholen. Versäumen wir diesen Ausgleich, so werden postoperative Komplikationen die Folge sein. Aus diesem Grunde hielten wir es für notwendig, die klinische Anwendbarkeit des neuen Blutvolumenmeßgerätes "Volemetron" zu überprüfen. Unsere Fragen waren:

1. Welche Vorteile bietet die neue Methode gegenüber den bisherigen Blutvolumenbestimmungsmethoden für die operativen Fächer?
2. Ist die neue Methode genau genug, um diejenige Veränderung der zirkulierenden Blutmenge anzuzeigen, die schon von klinischer Bedeutung sein kann?

3. Welche Bedeutung hat die direkte Blutvolumenbestimmung im Rahmen der klinischen Schockdiagnose, insbesondere in den operativen Fächern?

II. BESTIMMUNG VON BLUTVERLUSTEN

1. SCHÄTZUNG DER BLUTVERLUSTE

a.) Subjektive Schätzung

Bei der subjektiven Schätzung von Blutverlusten kann man auf Irrwege geleitet werden. Hier wurden experimentell Tupfer, Kompressen, Operationskittel sowie bestimmte Flüssigkeitsmengen mit verschiedenen Mengen Blut durchtränkt. Erfahrene Chirurgen und Anästhesisten versuchten, die darin enthaltene Blutmenge einfach abzuschätzen. Die eingeklammerten Zahlen in Tabelle 1 geben die tatsächliche Menge an, während die darunter stehenden Zahlen subjektive Schätzungen ausdrücken sollen. Es wird hier deutlich gezeigt, wie sehr die einzelnen Werte voneinander abweichen und wie ungenau eine subjektive Schätzung ist.

Tabelle 1. Schätzung subjektiver Blutverluste

Tupfer 1 (1 ml)	Tupfer 2 (12 ml)	Kompresse (40 ml)	Kittel (50 ml)	Blutlache 1 (50 ml)	Blutlache 2 (350 ml)
5	15	25	50	20	250
25	5	8	5	30	120
1	5	10	15	35	200
5	2	15	25	20	100
2	10	10	20	40	200
3	7	20	50	50	300
20	50	50	30	150	450
10	30	150	250	50	200
2	4	20	70	30	150
4	8	20	50	150	500

b.) Schätzung durch Umfangmessung

Eine etwas genauere Schätzung einer Blutmenge stellt die Umfangmessung dar, wobei die Umfangmaße der einzelnen Extremitäten bestimmt werden. Alle diese Teile der Extremitäten sind eigentlich zylindrische Gebilde, bei denen wir durch Abmessung des proximalen und des distalen Umfanges und der Länge auf das Gesamtvolumen der betreffenden Extremitätsabschnitte Rückschlüsse ziehen können. Dies verglichen mit der gesunden Seite ermöglicht eine Abschätzung der Blutmenge, die bei Brüchen von deren Knochen entstehen.

c.) Kritik

In vielen Fällen ist man auch heute noch auf eine einfache Abschätzung angewiesen; besonders wenn es sich um Bagatellverletzungen wie auch um größere Blutverluste handelt. Es wird von diesen genannten Möglichkeiten keinerlei Exaktheit erwartet.

2. WEITERE MESSVERFAHREN

a.) Bestimmung durch Wiegen von Tupfern und Tüchern etc.

Es wird der Versuch gemacht, die mit Blut und sonstiger Spülflüssigkeit durchtränkten Tupper und Tücher zu wiegen. Dazu ist eine Waage notwendig, um die gebrauchten von den trockenen Tupfern im Gewicht zu unterscheiden. Um den Blutverlust zu bestimmen, werden zwei Plastikbehälter benötigt. In den einen Behälter werden die gebrauchten, in den anderen die gleiche Anzahl von trockenen Tupfern und Tüchern gelegt. Die abgelesene Differenz im Gewicht ergibt den Blutverlust in Gramm.

Daß es sich hier um eine einfache Möglichkeit zur Messung des Blutverlustes handelt, steht außer Zweifel. Die Resultate mögen für approximative Messungen genügen.

b.) Bestimmung der Konzentration von Blutbestandteilen in einer Waschflüssigkeit

Hämaporrhometer:

Das Hämaporrhometer ist ein Gerät, mit welchem intraoperative Blutverluste gemessen werden können. Das Prinzip dieses Gerätes beruht auf der Messung der elektrischen Leitfähigkeit einer gesättigten Elektrolytlösung, die Blutbestandteile enthält.

Um den Blutverlust mit dem Hämaporrhometer zu messen, geht man von der Voraussetzung aus, daß der Gesamtelektrolytgehalt annähernd konstant ist. Die elektrische Leitfähigkeit einer Lösung hängt von ihrer Elektrolytkonzentration ab. Aus der elektrischen Leitfähigkeit einer mit Blut versetzten Lösung kann deren Elektrolytkonzentration berechnet werden, um anschließend auf die Blutmenge zu schließen.

Während einer Operation werden alle Tupfer und blutdurchtränkten Tücher und am Ende der Operation auch noch die Kittel sowie Handschuhe und der Inhalt der Saugflaschen in das Gerät gegeben. Dadurch, daß zu der in der Apparatur enthaltenen gesättigten NaCl-Lösung Blut beigemischt wird, nimmt die elektrische Leitfähigkeit dieser Lösung zu. Die darin enthaltene Blutmenge bzw. der Blutverlust kann an einer entsprechend geeichten Skala direkt abgelesen werden.

Das Hämaporrhometer kann für praktische Bedürfnisse genügen, da es kein besonders geschultes Personal erfordert; es ist aber für wissenschaftliche Messungen ungenau. GRUBER konnte zeigen, daß das Gerät höhere Verluste angibt als der Tatsache entsprechen. Das in den resezierten Organen enthaltene Blut wird dabei nicht erfaßt. Bezüglich der Asepsis im Operationssaal stellt das Hämaporrhometer Probleme dar. Der große Vorteil scheint zweifellos darin zu liegen, daß die Patienten während der Messungen in keiner Weise gestört sind.

Perdometer:

Eine andere Möglichkeit zur Bestimmung des Blutverlustes ist das erst in neuerer Zeit entwickelte Perdometer. Während der Operation werden alle Tücher und Kompressen in den Tank gegeben, den das Gerät enthält. Darin befinden sich 40 l einer hämolysierenden Flüssigkeit, die durch ein Rührwerk das Blut aus den Kompressen etc. herauswäscht. Die auf diese Art entstandene Lösung wird danach filtriert und photometriert; d.h. der Gehalt an Hämoglobin wird bestimmt. Der Ausschlag eines Zeigers auf der Skala ist direkt proportional dem Gehalt an Hämoglobin in der Lösung, so daß auf einer Umdrehungstabelle die Konzentration von Blut in der Waschflüssigkeit in Litern direkt angegeben werden kann. Das Perdometer ist ein neues Instrument und arbeitet vollautomatisch. Damit ist es möglich, in kurzer Zeit den Blutverlust festzustellen.

c.) Kritik

Keine der genannten Methoden ist imstande anzugeben, über welche Blutreserven der Patient noch verfügt. Das Perdometer und Hämoorrhometer scheinen doch genauere Angaben über die Blutverluste geben zu können, als eine subjektive Schätzung es vermag. Für die Therapie und damit für den Blutersatz ist die zirkulierende Blutmenge entscheidend. Die Erfahrung zeigt, daß es nach Blutverlusten gewöhnlich zu Untertransfusionen kommt, weil der wahre Verlust in der Regel nicht erkannt wird.

III. DIE METHODEN DER BLUTVOLUMENBESTIMMUNG

Die direkte Bestimmung der Gesamtblutmenge ist im Jahre 1858 zum ersten Male von WELKER durchgeführt worden. WELKERS Überlegungen gingen davon aus, einen Hund als Versuchstier völlig ausbluten zu lassen, um das auf diese Weise gewonnene Blut einfach abzumessen. Von physiologischer Seite gesehen, ist es so gut wie unmöglich, die Gesamtblutmenge auf diese Weise exakt zu bestimmen, da kaum sämtliches Blut aus dem Versuchstier, auch durch neuestes Ausspülen des Kreislaufes gewonnen werden kann. Die direkte Blutvolumenbestimmung nach WELKER hat heute nur historische Bedeutung.

Den weiteren Methoden zur Bestimmung der zirkulierenden Blutmenge liegt das Verdünnungsprinzip zugrunde, das von KEITH im Jahre 1915 ausgearbeitet wurde. Das Prinzip besagt: Wird eine bekannte Menge Testsubstanz in einen Lösungsraum von bekannter Größe gebracht, so kann man die Endkonzentration der Testsubstanz im Falle der vollständigen Mischung im voraus berechnen. Oder: Kennt man die Menge der Testsubstanz und die Endkonzentration der Testsubstanz nach vollständiger Mischung, so läßt sich die Größe des Lösungsraumes leicht errechnen.

Eine Ausnahme des Verdünnungsprinzips macht einzig und allein MORAWITZ, der aus den Volumenschwankungen eines anämisch gemachten und eines normal durchbluteten Armes das in ihm enthaltene Volumen zu berechnen versucht. Auf diese Weise können nur Vergleichswerte für einen Körperbezirk errechnet werden.

1. BESTIMMUNG MIT NICHT KOLLOIDALEN SUBSTANZEN

Das Atemgift CO wurde zur Bestimmung der im Blute zirkulierenden Hämoglobinmenge benutzt. Soweit die Hämoglobinmenge anschließend kolorimetrisch bestimmt wurde, konnte man der CO-Methode keine Genauigkeit zubilligen. ZUNTZ und PLESCH versuchten diese Methode zu verbessern, indem sie die Verbrennungsanalyse einführten, wonach man diesem Prinzip mehr Exaktheit zumuten konnte. Die CO-Methode bestimmt die Menge an Hämoglobin und Erythrozyten im Blut. Gerade bei den uns interessierenden Fällen lassen sich viele Einwände erheben, da es bei mehrmaligen Bestimmungen zu chronischen CO-Vergiftungen kommen kann; auch wenn eine Ungiftigkeit des Kohlenmonoxyds bei einer einmaligen Bestimmung nachgewiesen zu sein scheint. Auf keinen Fall kann man diese Methode zur Serienbestimmung verwenden. Bei Einatmung geringer Mengen CO kann man schon eine Wirkung desselben auf den Kreislauf, insbesondere auf Puls und Blutdruck feststellen.

Eine bestimmte Menge von Hämoglobin findet sich in der Muskulatur. Diese beträgt nach GSCHIEDLEIN ca. 5%. Daraus kann man schon ersehen, daß das CO, welches mit dem Hämoglobin in die Muskulatur gewandert ist, wohl qualitativ, aber nicht mehr quantitativ bestimmt werden kann. Nach einer einmaligen Einatmung von CO wird die Untersuchung durchgeführt. Für die genaue Verteilung der Erythrozyten hat man genausowenig Gewähr wie für die genaue Verteilung und Aufnahme von CO.

Es gibt weitere Methoden, die mit der Infusion von verschiedenen kristalloiden Substanzen wie NaCl oder Traubenzucker arbeiten. Sie alle sind aber mit dem Fehler belastet, daß diese Stoffe den Kreislauf schnell wieder verlassen und daß durch Flüssigkeitsaustauschvorgänge weitere Irrtümer in der Berechnung entstehen.

2. BESTIMMUNG MIT KOLLOIDALEN SUBSTANZEN

Andere Autoren verwandten z.B. Akaziengummi als kolloidalen Zusatz zu den Lösungen. Dieses Verfahren zieht leider den Fehler mit sich, daß ein Flüssigkeitsaustausch, den man kaum übersehen kann, bewirkt wird. Außerdem macht die Giftigkeit des Akaziengummis die Anwendung dieser Methode beim Menschen unmöglich.

Bei all diesen Schwierigkeiten wurde es als Fortschritt angesehen, daß es KEITH gelang, eine brauchbare Blutmengenbestimmung auszuarbeiten, nach welcher ein kolloidaler Farbstoff in die Blutbahn gebracht wurde. Die Farb-

stoffmethoden wurden von einer Reihe von Autoren, besonders SEYDERHELM, LAMPE, WOLLHEIM und SCHNEIDER, erfolgreich verwendet.

Bei den Farbstoffmethoden war auch zunächst zu fordern, daß alle kolloidalen Farbstoffe, die intravenös eingeführt werden, absolut ungiftig sein müssen. Nicht ganz frei von Nebenwirkungen scheint das Vitalrot zu sein. Auch Trypanblau, das im Tierversuch angebracht erscheint, ist bei Versuchen beim Menschen wegen seiner färberischen Eigenschaft zu meiden.

Das Blutvolumen(BV) setzt sich zusammen aus: Plasmavolumen (PV) und Erythrozytenvolumen (RV).

$$BV = PV + RV$$

Bestimmt man das Plasmavolumen, so kann man mit Hilfe des Hämatokrits das Gesamtblutvolumen errechnen. In der Klinik haben sich zur Blutvolumenbestimmung von den Farbstoffmethoden die Evans-Blue- sowie die Trypanrotmethode durchgesetzt.

a.) Evans-Blue:

Bei dieser Methode geht der Farbstoff Evans-Blue mit dem Plasma eine chemische Bindung ein, die Erythrozyten sind dabei unbeteiligt.

Lösungen: 2 % Ammoniumoxalat:
 0.9 g NaCl
 2.0 g Ammoniumoxalat, Aqua dest. ad 100 ml

0,2% Evans-Blue (Merck Darmstadt Nr.3169)
2 g Evans-Blue in 1000 ml steriler NaCl-Lösung mischen. Die Flüssigkeitshöhe am Kolbenrand markieren, danach auf dem Bunsenbrenner 100-200 ml einkochen lassen. Nach der Abkühlung bis zur Markierung wieder mit Aqua bidest. auffüllen; danach filtrieren und sterilisieren.

Ausführung:

Man bereite fünf Zentrifugengläser vor, die mit 2%igem Ammoniumoxalat versetzt sind. Zwei der Gläser enthalten je 1 ml (für die Leerwerte und die Standarde), die restlichen Gläser enthalten je 0,55 ml Ammoniumoxalat.

Zweimal je 9 ml Venenblut werden zu Beginn mit der Rekordspritze in die für die Standarde bestimmten Zentrifugengläser ausgespritzt. Anschließend werden 10 ml einer 2%igen Evans-Blue-Lösung intravenös injiziert. Nach

genau 3, 6 und 9 Minuten nehme man je 5 ml Blut ab. Der Farbstoff vermischt sich mit dem Blut schon nach drei Minuten; die anderen Werte sind nur Vergleichswerte. Den 3-, 6- und 9-Minutenwert kolorimetriert man gegen Leerplasma bei einer Wellenlänge von 620 m μ . Nach alldem stelle man zwei Standarde so her, daß die Extinktion der drei abgelesenen Werte dazwischen liegt.

Je nach Höhe der Extinktion nimmt man eine gewisse Menge Plasma und gibt 0,1 ml einer 0,2%igen Lösung Evans-Blue hinzu.

Etwa:	3 Min.	E 360 m μ
	6 Min.	E 362 m μ
	9 Min.	E 361 m μ

Standard I bei 4,5 ml Plasma, E 368 m μ

Standard II bei 5,0 ml Plasma, E 359 m μ

Es würden etwa 0,1 ml Evans-Blue bei 4,5 ml Plasma einer Plasmamenge von 4500 ml entsprechen, nachdem 10 ml Evans-Blue-Lösung injiziert wurden.

Der Hämatokrit muß bei jeder Blutvolumenbestimmung mitbestimmt werden. Dazu nimmt man das Blut gleich mit den Leerwerten aus der Vene ab.

Berechnung:

Die Extinktion der beiden Standarde wird auf Millimeterpapier eingetragen, man verbindet mit einer Geraden diese drei Werte und bestimmt den Mittelwert der drei Extinktionen. Der Hämatokrit wird mit 0,9 multipliziert (errechneter Hämatokrit).

$$\text{Plasmamenge} = \frac{90 - \text{errechneter Hämatokrit}}{100 - \text{errechneter Hämatokrit}} \times \text{unkorrigierte Plasmamenge}$$

$$\text{Blutmenge} = \frac{\text{Plasmamenge} \times 100}{100 - \text{Hämatokrit}}$$

Der Patient muß unbedingt nüchtern zur Blutvolumenbestimmung kommen. Am Abend davor soll er nach Möglichkeit kein Fett, d.h. keine fettreiche Kost zu sich nehmen, da es sonst bei der Kolorimetrie bei einem trüben Serum zu Ungenauigkeiten kommen kann. Vor Beginn der Untersuchung möge der Patient eine Stunde ruhen, da bei Körperanstrengung und Ruhe die Blutmenge nicht dieselbe ist.

Bis der Farbstoff aus dem Blut wieder verschwunden ist, vergehen einige Tage. Eine Wiederholung der Blutvolumenbestimmung nach dieser Methode kann erst zwei Wochen danach erfolgen.

Von SCHNEIDER und BECKER wurden für die Evans-Blue-Methode folgende Mittelwerte angegeben:

für die Plasmamenge	37 ml	
die Erythrozytenmenge	31 ml	pro kg Körpergewicht
die Blutmenge	68 ml	

b.) Trypanrot:

WOLLHEIM hat für seine Versuche Trypanrot gewählt, welches eine günstigere Molekülgröße hat und demzufolge länger in der Blutbahn verbleibt.

Bevor der Patient genau 10 ml einer 0,8%igen Trypanrotlösung injiziert bekam, wurden ihm etwa 30 ml Blut zur Herstellung einer Standardlösung entnommen. 3 und 6 Minuten nach der Farbstoffinjektion wurde dann aus der ungestauten Vene Blut entnommen, das das kolloide Trypanrot in gleichmäßiger Verteilung enthielt, wonach anschließend die kolorimetrische Bestimmung der Farbstoffkonzentration erfolgte und das endgültige Resultat anhand einer Formel errechnet wurde.

Bei genauer Einhaltung aller Vorschriften und mit etwas Routine ist es dennoch möglich gewesen, mit dieser genannten Farbstoffmethode genaue Resultate zu erzielen. Bei einer Blutmenge von 100 ml ist eine Fehlergrenze von nur 2% angegeben (WOLLHEIM).

Wurden alle Bedingungen genau eingehalten, so z.B. daß alle durchgeführten Bestimmungen bei nüchternen Patienten und bei absoluter Körperruhe vorgenommen wurden, so konnte eine Konstanz der zirkulierenden Blutmenge bei ein und demselben Patienten festgestellt werden; obwohl die Volumenmessungen in größeren Abständen erfolgten, allerdings unter der Voraussetzung, daß der Kreislauf der Patienten nach wie vor in gesundem Zustand war.

Nach dieser Trypanrotmethode wurden von WOLLHEIM als Normalwerte 33-45 ml für Plasma und 75-87 ml für Blut als Mittelwert pro kg Körpergewicht angegeben. Diese Werte wurden, abgesehen von geringen Schwankungen auch von anderen Forschern gefunden und bestätigt. Bei Leichtkranken fand man Durchschnittswerte von 40,2 ml für Plasma und 76,4 ml/kg Körpergewicht für Blut.

3. ISOTOPENMETHODEN

Schon im Jahre 1940 haben HAHN und HEVESY Blutvolumenbestimmungen mit radioaktiven Isotopen veröffentlicht. In der Klinik, besonders in den operativen Fächern, haben sich diese Methoden nicht durchgesetzt; vor allem deshalb nicht, weil sie zu zeitraubend und mühsam waren. Sie konnten nicht beliebig oft wiederholt werden.

a.) Markierung von Erythrozyten

Es werden 8 ml Blut mit Heparin ungerinnbar gemacht. Dieses Blut wird in ein Zentrifugenglas gegeben und mit P^{32} oder Cr^{51} versetzt.

Dieses Blut, das jetzt mit Isotopen versetzt ist, wird bei einer Temperatur von $37^{\circ}C$ unter ständigem Schütteln in einem Thermostat gehalten. Danach wird die Blutprobe mit einer Umdrehungszahl von 4500 U/Min zentrifugiert, das Volumen des Erythrozytensedimentes abgelesen und das Plasma abpipettiert. Das zurückgebliebene Erythrozytensediment wird jetzt einige Male mit einer 0,9%igen NaCl-Lösung gewaschen. Es versteht sich von selbst, daß man besonders das Auftreten von Koageln verhindern muß, da sich in solchen Verklumpungen P und Cr versteckt ansammeln kann und falsche Werte liefert.

Von diesem Erythrozytenbrei werden jetzt 5 ml entnommen, um eine Standardlösung herzustellen, der fehlende Teil des Sedimentes wird mit 0,9%iger NaCl-Lösung ersetzt. Die Zahl der Erythrozyten in der hergestellten Suspension entspricht annähernd der Zahl des anfangs entnommenen Vollblutes.

Von der Erythrozytensuspension werden jetzt 5 ml in die Vena cubitalis injiziert. Vom Rest werden noch 5 ml entnommen, um eine Standardlösung zur Blutmengenbestimmung herzustellen. Aus der contralateralen Vena cubitalis nimmt man Blutproben nach 6, 9, 12 und 15 Minuten. Kurz nach dieser Blutentnahme werden noch 2 ml Blut mit einer 2%igen Saponinlösung versetzt, um eine vollkommene Hämolyse zu erzielen. Diese Proben sind jetzt 1 : 2 verdünnt. Von dem hamolysierten Blut werden je 2 ml in Schalchen pipettiert und mit dem Scintillationszähler zur Auszählung gebracht.

Die Impulszahl wird bei Anwendung von Cr^{51} für Gammastrahler gezählt. Die Zeit der Auszählung ist am besten so zu wählen, daß die Fehlerbreite 2% nicht übersteigt. Für genaue Meßergebnisse ist Bedingung: die Aktivität muß im Präparat gleichmäßig verteilt sein, die Oberfläche derselben muß absolut glatt sein; sodann müssen noch ein Standard zur Berechnung der Erythrozytenmenge und eine Standardlösung zur Bestimmung der Blutmenge er-

mittelt werden und schließlich ist dann noch das endgültige Resultat mit Hilfe einer Formel zu berechnen.

Die Mittelwerte für Cr^{51} ergaben

für die Plasmamenge	38 ml	
die Erythrozytenmenge	32 ml	pro kg Körpergewicht
die Blutmenge	70 ml	

b.) Markierung von Plasmabestandteilen

Das Albuminmolekül besteht aus ca. 550 Aminosäuren; in jedem Molekül sind 17 S-S Brücken und außerdem noch Tyrosin enthalten, welches das geeignete Substrat zur Jodbindung darstellt, wobei Mono- und Dijodtyrosin entsteht.

Die mit Radiojod aktivierten Albuminpräparate sind im Handel erhältlich. Zur Blutvolumenbestimmung müssen diese RISA-Präparate einen freien Jodgehalt von unter 1% haben, da sonst die Blutvolumen- und Plasmavolumenbestimmungen zu stark verfälscht werden. Die Abwanderung von freiem oder an Albumin gebundenem radioaktivem Jod aus der Blutbahn (Schilddrüse) etc. führt zu falschen Ergebnissen, daher ist es zu überlegen, ob dabei bei langen Messungszeiten eine Blockierung der Schilddrüse mit Lugol'scher Lösung zu erwägen wäre. Das radioaktive Jod als Plasmaindikator, insbesondere jenes, welches an Serumalbumin chemisch gebunden ist, hat weite Verbreitung gefunden (FINE und SELIGMAN).

Innerhalb einer Stunde sind schon 10% des injizierten Albumin-Jod¹³¹ aus der Blutbahn abgewandert. Weiterhin ist bei der Verwendung von RISA-Präparaten zu berücksichtigen, daß eine sog. freie Aktivität vorhanden sein kann. Damit ist das Jodisotop gemeint, das nicht an Eiweiß gebunden wurde oder durch Eigenbestrahlung oder Wärmeeinfluß vom Serumalbumin abgespalten wurde (WINKLER). Nachdem diese Aktivität die Blutbahn rasch verläßt, können auch bei einer kurzen Mischungszeit bei Plasmavolumenbestimmungen ungenaue Werte gemessen werden. Demzufolge erfordert RISA eine sorgfältige Handhabung, Markierung und Lagerung bei Temperaturen zwischen 2 bis 6°C.

Um den Reinheitsgrad von RISA zu bestimmen, wurden je zwei Proben bei verschiedenen Temperaturen acht Tage lang aufbewahrt und danach die noch vorhandene Aktivität bestimmt. Alle Proben hatten vor Beginn dieser Versuchsreihe eine Aktivität von $2,9 \mu\text{C}$. Die eine Hälfte dieser Proben

war einer Temperatur zwischen 2 bis 6°C, die andere Hälfte einer Temperatur, die zwischen 18 bis 20°C schwankte, ausgesetzt. Nach einer Methode von GLASMANN und HANNING wurde mit Hilfe der Papierelektrophorese die an Albumin gebundene und die sog. freie Aktivität bestimmt.

Bei Aufbewahrung in der Wärme zeigte sich, daß die freie Aktivität viel leichter und schneller abgespalten wurde als bei kühleren Temperaturen, wie es auch zu erwarten war. Von der Gesamtaktivität wurden in der Wärme 12,4% als freie Aktivität abgespalten, dagegen fand man bei einer kühleren Aufbewahrung eine Abspaltung von nur 1,8% (HAVERS).

4. KRITIK DER METHODEN

Alle genannten Verfahren beruhen, wie schon oben gesagt, auf dem Verdünnungsprinzip. Dieses setzt stets voraus, daß das Gefäßsystem kein Leck hat, oder wenigstens während der Mischungszeit kein Abwandern der Testsubstanz eintritt.

Während der angesetzten Zeit muß eine vollkommene gleichmäßige Verteilung der injizierten Substanz mit dem gesamten zirkulierenden Blut erfolgen. Rückstände in der Injektionsspritze, sowie extravasale Injektionen müssen vermieden werden.

Um eventuelle Fehlerquellen auszuschließen, sollten trotz allem von jedem Untersucher für die verschiedenen Methoden Vergleichswerte aufgestellt werden, obwohl an der Exaktheit der genannten Methoden für den klinischen Gebrauch nicht zu zweifeln ist (AHNEFELD, FREY, HALMAGYI; BULL).

Zwischen der Vena cubitalis und der Vena saphena magna konnte bei gleichzeitiger Entnahme von Blut eine gleichmäßige Verteilung der in die Blutbahn gebrachten Testsubstanz bei ruhendem und liegendem Menschen sichergestellt werden. LINDHARD fand, daß die Konzentration der Testsubstanz bei einer sitzenden Versuchsperson in der Vena saphena magna weitaus geringer war als in der Vena cubitalis.

Beim Menschen verringert sich die zirkulierende Blutmenge beim Sitzen mit herabhängenden Beinen und Armen, bei denen u.U. eine stärkere Füllung von eventuell vorhandenen Varizen auftritt, um ca. 500 bis 1000 ml. So erscheinen LINDHARDS Befunde durchaus verständlich. Die Tatsache zeigt uns, daß eine gleichmäßige Verteilung der Testsubstanz nur im zirkulierenden Blut stattfindet, da eine mangelnde Verteilung der Testsubstanz in den unteren Extremitäten festzustellen ist, erkennt man deutlich, daß das in den unteren Extremitäten

täten enthaltene Blut der allgemeinen raschen Zirkulation entzogen ist. Wird die Versuchsperson liegend und ruhig gelagert, so findet sich auch in den Beinvenen die gleiche Verteilung wie im übrigen Körper. Wurde aber einer Extremität eine Stauung angelegt, so konnte festgestellt werden, daß dann ein bestimmtes Blutvolumen der Zirkulation überhaupt und vollkommen entzogen wird. Diese Versuche können als Beweise dafür gelten, daß sich die Testsubstanz nur im zirkulierenden Blut gleichmäßig verteilt.

Über Blutvolumenmessungen bei Verbrennungen hat als erster EWIG berichtet, wobei er die klassischen Farbstoffmethoden anwandte. Er ging von dem Gedanken aus, daß die eintretenden Farbstoffverluste während der Mischungszeit von untergeordneter Bedeutung sind und die Ergebnisse nicht wesentlich verfälscht werden. Jedoch zeigten die Untersuchungen von ALLGÖWER und ROSENTHAL, daß die Verluste bei Verbrennungen durch das Kapillarsystem sehr hoch sein können. Ebenso zeigten BULL, EVANS, SALZBERG und GREGERSEN, daß die Abwanderung zumindest von den Farbstoffmethoden schon 5 Minuten nach der Injektion so stark ist, daß die Testsubstanz in dem geschädigten Gewebe nachweisbar ist.

a.) Farbstoffmethoden

Wie schon oben gesagt, ist bei jeder Farbstoffmethode die gleichmäßige Verteilung des Farbstoffes im Blut, das sich in rascher Zirkulation befindet, Bedingung. Wird jedoch die Mischungszeit länger gewählt, so hat auch der Farbstoff mehr Möglichkeit, sich in den Depots zu verteilen. BARCROFT konnte mit CO nachweisen, daß der Farbstoff nach etwa 10 Minuten in den Kapillarnetzen der Haut, in das Splanchnicusgebiet und sonst noch in andere Organe, vor allem in Milz und Leber, gelangt ist. Da sich die Verteilung des Farbstoffes auf das rasch zirkulierende Blut beschränken soll, sind kürzere Mischungszeiten angebracht. Alle Testsubstanzen durchmischen sich nach längstens 3-5 Minuten, allerdings nur in dem Blute, das sich in rascher Zirkulation befindet, vollkommen und treten nach 10-15 Minuten in die Depots über. Eine Verfolgung der Farbstoffkonzentrationskurve über längere Zeit ist nicht in der Lage, eine Änderung der Plasmamenge anzuzeigen. Bei trüben Sera ist schon eine kolorimetrische Bestimmung unmöglich. Dazu kommt noch, daß das Kolorimeter bei Gallenkranken und Hepatitispatienten infolge der dunklen Farbe des Serums ungenaue Werte geben kann.

Schon früher ist die Frage aufgeworfen worden, ob man bei ein und demselben Patienten mehrere Bestimmungen in kurzen Intervallen durchführen kann,

wonach Einwände erhoben wurden, die vorwiegend auf die Technik des Verfahrens hindeuteten.

Experimentelle Versuche mit Ochsenblut, Ascites und verdünnter Milch ergaben, daß bei Anwendung der J^{131} -Methode eine Abweichung von dem tatsächlich vorhandenen bekannten Volumen von $\pm 5\%$ eintritt. Dieser Wert der Abweichung wird kaum erreicht, da die Fehlerbreite jedoch stets unter 5% liegt.

Ohne Zweifel zeigt die Isotopenmarkierung eine Überlegenheit gegenüber der Evans-Blue-Methode, welche man bei Anwendung beider Methoden gleichzeitig leicht feststellen kann. Während des kurzen Zeitraumes, während welchem die Messung durchgeführt wird, kommt es zu keiner Veränderung des markierten Stoffes. Eine Anreicherung der markierten Substanz im Schwerefeld ist nicht festzustellen. Andererseits wird die Bestimmung durch Farbzusätze nicht beeinflusst. Der Raum, in welchem sich die radioaktive Substanz befindet, dehnt sich unmerklich langsam aus, daher kann man auf eine langsame Elimination schließen, die ihrerseits eine zuverlässige Messung garantiert (SCHOLLER).

Eine rasche Bestimmung der zirkulierenden Blutmenge, wiederholt in kurzen Abständen, wie es für die chirurgischen Fächer erwünscht ist, war mit keiner dieser Methoden durchzuführen. Die Verfärbung der Haut durch den Farbstoff Evans-Blue erschwerte erheblich die Beurteilung des Auftretens von Cyanose im Operationssaal. Damals waren alle bekannten Methoden, mit welchem man Bestimmungen des Blutvolumens durchführen konnte, bis zum heutigen Tage in den operativen Fächern nur wenig ausgenutzt und verwendet worden. Die mutmaßlichen Angaben vom Chirurgen oder Anästhesisten über die noch vorhandene Blutmenge, besonders während und nach der Operation, beruhten bisher vorwiegend auf groben Schätzungen, durch welche man leider viel zu häufig auf einen falschen Weg geleitet wurde, so daß Unter- und Übertransfusionen die Folge waren.

b.) Isotopenmethoden

Die Isotopentechnik, die zu den Volumenbestimmungen verwendet wird, kann Fehler enthalten, die sich kumulieren, wenn sie aus der Ungenauigkeit jeder einzelnen Phase der Messung resultieren, die zur Bestimmung der zu injizierenden Radioaktivität und der Endkonzentration der Aktivität im Lösungsraum erforderlich sind.

Im allgemeinen wird die zu injizierende Aktivität aus der gemessenen Netto-

aktivität einer verdünnten definierten Menge Lösung des Testmaterials, sowie des Volumens oder des Gewichtes der Lösung bestimmt, wobei folgende Fehlerquellen auftreten können:

1. aus der Berechnungsstatistik,
2. aus Schwankungen des Nulleffektes während der Messung,
3. aus dem Aktivitätsverlust durch Adsorption von Testmaterial an Glaswaren, die zur Verdünnung der Testsubstanz verwendet werden müssen und
4. durch weitere Verluste von Testmaterial, das in der zur Injektion benötigten Spritze zurückbleibt.

Weitere Fehler können bei der Bestimmung der Endkonzentration im Lösungsraum eintreten, wenn etwa eine persistierende Radioaktivität von vorhergehenden Bestimmungen die spezifische Aktivität der vor der erneuten Injektion entnommenen Probe erhöht, da diese von der Probe subtrahiert werden muß.

III. BLUTVOLUMENBESTIMMUNGEN MIT DEM VOLEMETRON

WILLIAMS und FINE entwickelten ein Gerät, mit dem man exakte und schnelle Blutvolumenbestimmungen in kurzen Abständen, also wiederholt bei ein und demselben Patienten, auf eine einfache Art durchführen kann, das "Volemetron".

Für diese Methode der Blutvolumenbestimmung kommt das Prinzip zur Anwendung, nach welchem die Verdünnung einer in den Kreislauf injizierten Substanz bestimmt und darauf die zirkulierende Blutmenge errechnet wird. Unter der Annahme der gleichmäßigen Verteilung der Testsubstanz gilt:

$$V = \frac{N}{n}$$

V = Volumen

N = Menge der injizierten Testsubstanz

n = Konzentration der Testsubstanz in der Probe

Dabei wird die Gleichung $V = \frac{N}{n}$ in drei Etappen gelöst.

In den ersten zwei Etappen wird nur N allein berechnet, und zwar in einer direkten Messung der Radioaktivität von mit J^{131} markiertem Serum-Albumin (RISA) oder von mit Cr^{51} markierten Erythrozyten, in der Spritze, die die zu injizierende Dosis enthält. Das Gerät enthält einen Zähler, der das Meßergebnis speichert. Die zweite Etappe setzt ein, wenn nach der Injektion der Testdosis die Spritze wieder in das Gerät eingeführt wird. Jetzt wird jene Ak-

tivitätsmenge registriert, die noch in der Spritze zurückgeblieben ist. Ganz automatisch wird dieser Wert von der ersten Messung abgezogen und der Wert der injizierten Nettomenge im Zähler gespeichert. Vor und nach der Testdosis werden bestimmte Blutmengen entnommen, so daß dann in der dritten Etappe die Aktivitätsunterschiede dieser entnommenen Blutmengen gleichzeitig gemessen werden. Das Gerät errechnet danach das Verhältnis $\frac{N}{n} = V$ (Blutvolumen), wonach man an einer am Gerät angebrachten Skala die Blutmenge in Millilitern direkt ablesen kann.

1. ARBEITSGANG DES VOLEMETRONS

Im ersten Arbeitsgang wird die zu injizierende Dosis in der Spritze vom Gerät direkt gemessen. Während einer Zählzeit von etwa einer Minute registrieren die Scintillationsempfänger zum Digitalspeicher einen konstanten Bruchteil des gesamten radioaktiven Zerfalls in der Dosis-spritze, wobei der Nulleffekt mit eingeschlossen ist (Abb. 1).

Im zweiten Arbeitsgang werden die Aktivität der leeren Dosis-spritze und der Nulleffekt, welche auf gleiche Weise und über den gleichen Zeitraum gemessen werden, vom Betrag der ersten Messung abgezogen (Abb. 2).

Im dritten Arbeitsgang wird die Differenz der Zählraten einer Probe vor und einer Probe nach Injektion der Testdosis vom Speicherinhalt des Zählers subtrahiert, wie er im ersten Arbeitsgang zurückgeblieben ist. Dieser Vorgang dauert so lange, bis der Zähler wieder auf Null (Skala) zurückgekehrt ist. Die Zeit, um den Zählerinhalt auf Null zurückzustellen, ist direkt proportional zu V (Volumen), welches die injizierte Testsubstanz enthält. (Abb. 3)

Da der Scintillationsempfänger über die mit Blut gefüllte Niveaulinie der Mischbehälter nicht "sehen kann", werden in den zylindrischen Behältern die volumetrischen Fehler bei der Messung von n auf ein Minimum beschränkt. Der Empfänger liest ein Volumen ab, das auf $\pm 5\%$ konstant ist. Das Gerät hat Behälter in zwei Größen, welche zu Untersuchungen von Erwachsenen und Kindern bestimmt sind. So kann man das berechnete Volumen für Erwachsene (0 - 10 Liter) an der oberen und jenes für Kinder (0 - 2,5 Liter) an der unteren Skala ablesen. Zur Sicherheit ist in das Volemetron eine Alarmvorrichtung eingebaut, die eine zu große oder zu geringe Aktivität von Dosen anzeigt; so daß nur Aktivitäten verwendet werden können, die zur Ermittlung eines exakten Resultates notwendig sind. Für eine Einzelbestimmung wird eine Zeit von 15 Minuten benötigt, in welche auch schon die Mischungszeit von 10 Minuten eingeschlossen ist.

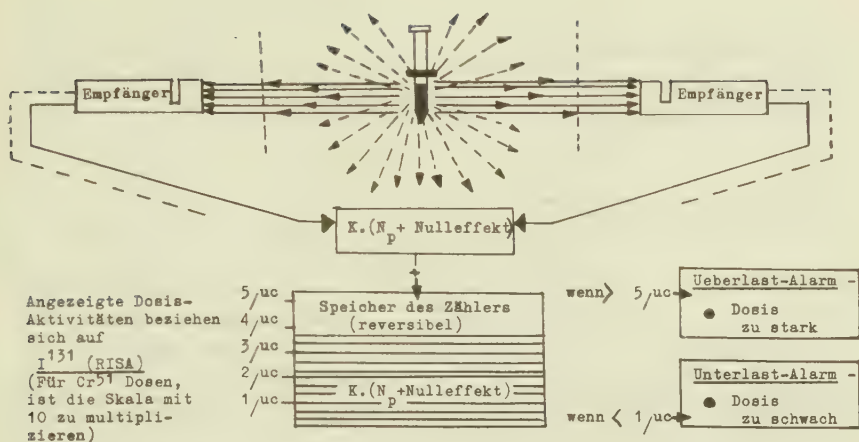


Abb. 1: Zählung der Probe. Zeit automatisch eingestellt.

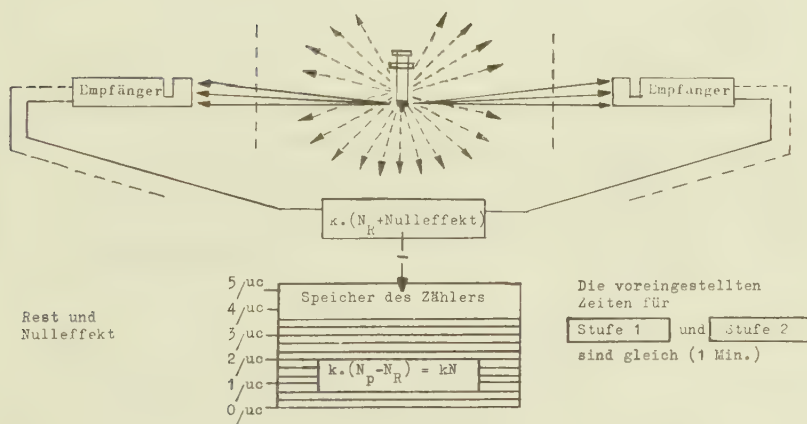


Abb. 2: Subtraktion der Restaktivität und des Nulleffektes, Zeit automatisch eingestellt.

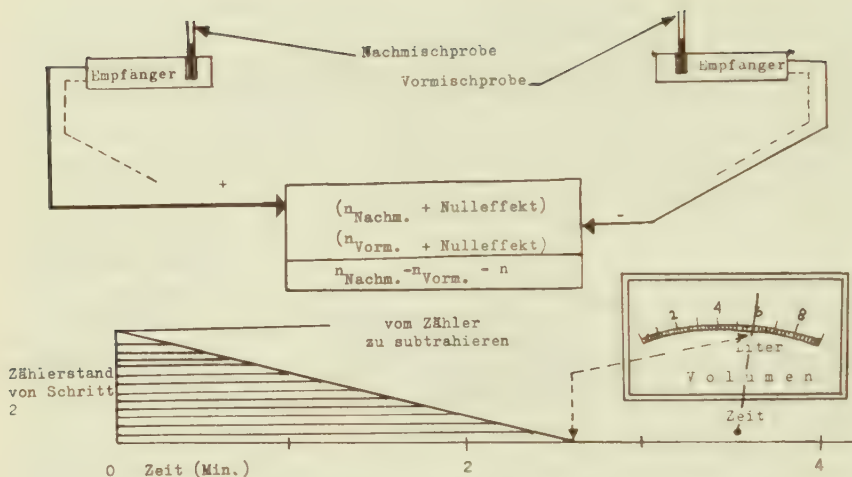


Abb. 3: Letzter Arbeitsgang für die Bestimmung des Blutvolumens.

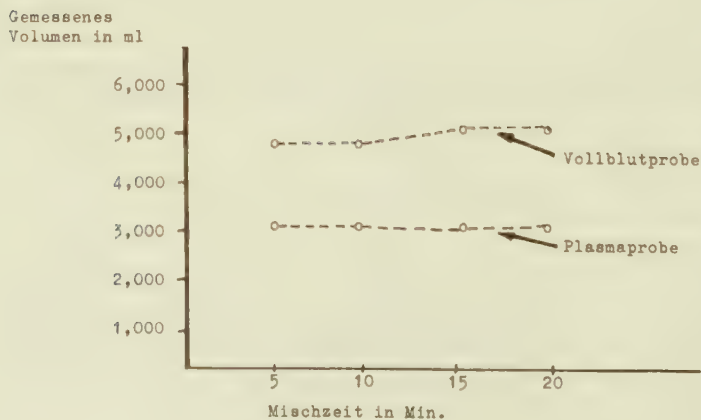


Abb. 4: Die Wirkung der Mischungszeit auf das gemessene Volumen bei einem normalen erwachsenen Mann mit $1.8 \mu\text{C}$ Radiojod-Albumin (WILLIAMS).

Das Volemetron ist so eingerichtet, daß es bei Anwendung von RISA auf eine Strahlenmenge von 1 - 5 μC , welche für Erwachsene erforderlich ist, gut anspriicht. Durch einen Vorschalter ist es aber möglich, bei Säuglingen und Kleinkindern (Blutvolumina bis zu 1 l) mit einer Strahlendosis von 0,2 bis 0,6 μC genaue Blutmengenbestimmungen durchzuführen.

2. DIE BEDEUTUNG DES HÄMATOKRITWERTES

Eine Berücksichtigung des Hämatokritwertes ist bei Verwendung von $\text{J}^{131}\text{-Albumin}$ nicht erforderlich, da mit dem Volemetron nur das Gesamtvolumen bestimmt wird. Im Gegensatz zum hämorrhagischen Schock liegt bei Verbrennungen der venöse Hämatokrit höher als der Totalhämatokrit. Der erhaltene Meßwert muß mit dem Faktor 0,9 korrigiert werden, um diese in Reihenuntersuchungen festgestellte Abweichung als Fehlerquelle auszuschließen (WILLIAMS, GRABLE und GRUBER).

Wird das Plasmavolumen bestimmt, indem es mit RISA verdünnt wurde, so ist trotzdem noch der Hämatokrit notwendig, um die Erythrozytenmenge zu berechnen. Wird aber umgekehrt mit Cr^{51} das Erythrozytenvolumen bestimmt, so ist in diesem Falle der Hämatokrit notwendig, um auf die Plasmamenge zu schließen.

3. DIE STRAHLENBELASTUNG

Die durchschnittliche Injektionsdosis von etwa 3 μC entspricht ungefähr dem 20. Teil der Strahlendosis eines einzigen Thoraxröntgenbildes. Demzufolge kann man die Strahlenbelastung bei der Technik mit RISA sowohl für Patienten als auch Personal vernachlässigen. Bei 8 - 10 Einzelbestimmungen liegt die totale Bestrahlung, welcher der Patient ausgesetzt ist, immer noch außerhalb der gefährlichen Zone.

4. DIE BEDEUTUNG DER MISCHUNGSZEIT

Das Meßergebnis, welches durch markiertes Albumin gewonnen wird, gibt nicht die absolute Größe des intravasalen Raumes an; trotzdem kann man es, wie die Erfahrungen zeigen, verwerten und diesem Raum praktisch gleichsetzen. Will man wiederholte Bestimmungen miteinander vergleichen, so muß eine konstante Mischungszeit zugrunde gelegt werden (WILLIAMS).

Weiterhin stellten WILLIAMS und FINE die Resultate von 10 Patienten zusammen und fanden durchschnittliche Volumina von 5400 ml, 5500 ml und 5600 ml nach bestimmten Mischungszeiten von 10, 15 und 20 Minuten. Der Wert für das Blutvolumen ist um so größer, je länger die Mischungszeit dauert. Während der ersten 20 Minuten nach der Injektion der Testdosis kommt es zu einer Abwanderung von RISA aus dem Blutstrom. Diese Abwanderungsrate der radioaktiven Substanz ist verhältnismäßig klein; jedoch sind wiederholte Messungen nur dann streng vergleichbar, wenn eine konstante Mischungszeit von ausreichender Dauer für jede einzelne Untersuchung angewandt wird.

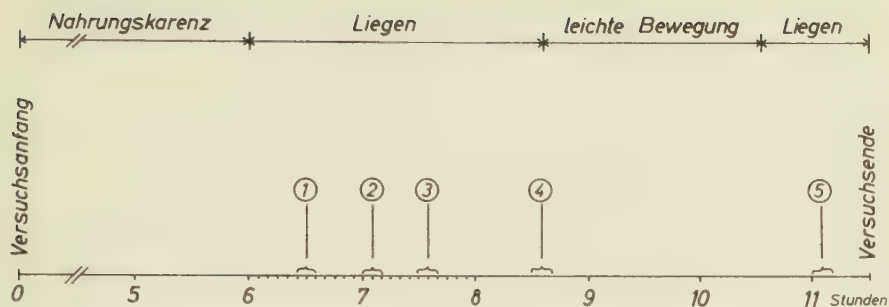
Um bei thermischen Verletzungen eine Auskunft über die optimale Mischungszeit zu bekommen, sind zahlreiche Versuche gemacht worden. AHNEFELD ging von der Frage aus, ob und in welchem Zeitraum Permeabilitätsstörungen eintreten können, die zu einem schnelleren Verlust der injizierten Isotopenmenge und damit zu Fehlbestimmungen führen können. Bei der ersten und zweiten Bestimmung differierten die Mittelwerte um 5,0%. Bei Verbrennungsverletzten ist diese Differenz annähernd doppelt so hoch, wie bei Kreislaufgesunden. Daher muß man in solchen Fällen immer mit einem Verlust des markierten Albumins rechnen. Eine kürzere Mischungszeit wurde unter diesen Umständen die Fehlerquelle verringern; dagegen konnte andererseits eine zu kurze Mischungszeit erneute Meßfehler verursachen. Mit Fehlmessungen ist bei Verbrennungen immer zu rechnen, wenn die Mischungszeit länger als 10 Minuten dauert. Die noch möglichen Fehlerquellen bei einer Mischungszeit von 7-8 Minuten sind am geringsten und für die klinische Auswertung tragbar (AHNEFELD).

5. ANGEGEBENE GENAUIGKEIT DER METHODE

Die Fehlerbreite bei serienmäßigen Bestimmungen wurde in Vorversuchen sowohl in vitro durch wiederholte Messungen bekannter Wasservolumina als auch an Patienten ermittelt.

Tabelle 2: Serienbestimmungen bekannter Wasservolumina

Dosis des injizierten J^{131} -Albumin in μC	1 %	2 %	3 %	4 %	5 %
5 (Maximum)	$\pm 1,6$	$\pm 2,1$	$\pm 2,9$	$\pm 3,7$	$\pm 4,4$
3 (Durchschnitt)	$\pm 1,8$	$\pm 2,6$	$\pm 3,4$	$\pm 4,0$	$\pm 4,9$
1 (Minimum)	$\pm 3,0$	$\pm 4,1$	$\pm 5,2$	$\pm 6,4$	$\pm 6,8$



Die Zahlen in Kreisen geben die Zeiten (1) bis (5) an, zu denen Blutvolumenbestimmungen durchgeführt wurden

Abbildung 5 : Versuchsablauf

Die genannten Abweichungen entsprechen Mittelwerten aus jeweils fünf Messungen jeder angeführten Aktivität (WILLIAMS und FINE).

V. EIGENE UNTERSUCHUNGEN ZUR GENAUIGKEIT DER METHODE

1. UNTERSUCHUNGSMATERIAL UND VERSUCHSANORDNUNG

An insgesamt 180 Versuchspersonen wurden Untersuchungen durchgeführt. Das Alter dieser Personen lag zwischen 19 und 25 Jahren; sie alle waren männliche Studenten, die sich freiwillig zur Verfügung gestellt hatten.

Um die von uns an das Versuchsmaterial gestellte Frage optimal beurteilen zu können, wurden die Untersuchungen in zwei getrennten Gruppen durchgeführt.

Alle Blutvolumenbestimmungen erfolgten nach einer Flüssigkeits- und Nahrungskarenz von 6 Stunden vor Versuchsbeginn. Vor jeder Messung nahmen die Versuchspersonen eine Ruhelage von 30 Minuten ein. So konnte während dieser Zeit Puls und Blutdruck kontrolliert werden. Die Volumenmessungen, die zu verschiedenen Zeiten stattfanden, sind in Klammern mit arabischen Zahlen angegeben (siehe Abb.5).

Nach Bestimmung des Ausgangsvolumens (1) erfolgte eine Blutentnahme von 400 ml innerhalb 15 Minuten (+ 5'). Zur Feststellung des Defizits erfolgte nun die zweite Volumenmessung (2). Innerhalb der folgenden 15 Minuten infundierten wir 500 ml einer Testlösung. 5 Minuten nach dieser Infusion erfolgte die dritte Volumenbestimmung (3) und nach 90 Minuten die vierte (4). Die fünfte Volumenmessung erfolgte 240 Minuten nach Beendigung der Infusion (5).

In der Zeit, während welcher die Versuche gemacht wurden, durften die Versuchspersonen keine Flüssigkeit zu sich nehmen. Nach der vierten Bestimmung konnten sie wohl aufstehen, nahmen aber 30 Minuten vor der fünften Bestimmung wieder Ruhelage ein.

Entsprechend dieser Versuchsanordnung wurden die Untersuchungen in der ersten Gruppe an 10 Versuchspersonen durchgeführt. In der zweiten Gruppe wurden zwischen Zeitpunkt 1 und 2 innerhalb von 15 Minuten bei 180 Versuchspersonen 400 ml Blut entnommen.

Zur Bestimmung des Ausgangswertes werden die Blutvolumenmessungen dieser Gruppe zum Zeitpunkt 1 und zur Feststellung des meßbaren Defizits zum Zeitpunkt 2 durchgeführt.

2. VERSUCHSMETHODE

Zur Bestimmung der zirkulierenden Blutmenge mit dem Volemetron verwendeten wir das mit J^{131} markierte Humanalb. min (RISA). Die Präparate wurden immer kühl gelagert und unter gleichen Bedingungen angewendet; ihre Aktivität lag bei 2,5 und $5\mu C$.

Eine konstante Mischungszeit, die in unseren Versuchen 10 Minuten betrug, ist für die Vergleichbarkeit der Ergebnisse Voraussetzung.

Nach KIRCHNER muß der gemessene Volumenwert unter konstanten Verhältnissen als ein 10 Minuten-Raum für J^{131} Albumin definiert werden. Da die verschiedenen Präparate unterschiedliche Mengen an freiem Jod enthalten, ist mit vergleichbaren Resultaten nur dann zu rechnen, wenn die angewandten RISA-Dosen vom gleichen Hersteller angeliefert werden. Eine ganz exakte Bestimmung des Gesamtblutvolumens erlaubt diese Methode jedoch nicht; dennoch besteht kein Zweifel daran, daß die - auf Grund der bisherigen Ergebnisse - nach einer Mischungszeit von 10 Minuten erhaltenen Volumina zur Feststellung eines Volumendefizits vollkommen ausreichen und eine verlässliche Voraussetzung zur Volumensubstitution darstellen (AHNEFELD, FREY und HALMÄYI, ALLGÖWER und GRUBER, SCHNEIDER und NOWICKI, WILLIAMS und FINE).

Es ist bewußt darauf verzichtet worden, die Versuchspersonen mit Jod, zur Blockierung der Schilddrüse, zu behandeln, da Versuche zeigten, daß damit die Exaktheit der Methode bei dieser kurzen Mischungszeit nicht beeinflußt wird.

Um die Blutentnahmen zu erleichtern, verwendeten wir eine Verweilkanüle, welche nach jeder Entnahme mit physiol. NaCl-Lösung durchspült und anschließend mit einem Mandrin verschlossen gehalten wurde. Nach jeder neuen Bestimmung wechselten wir den Injektionsort für RISA.

4. VERWENDETE STATISTISCHE METHODEN

Zur einfachen Beschreibung verwendet man den Mittelwert,

$$(1) \quad \bar{X} = \frac{1}{N} \cdot \sum_{i=1}^N x_i$$

In dieser Formel bedeutet N = die Anzahl der Versuchspersonen. Als Maß der Streuung wird die sog. Varianz oder ihre Wurzel, die Standardabweichung verwendet.

$$(2) \quad s^2 = \frac{1}{N-1} \cdot \sum_{i=1}^N (x_i - \bar{X})^2 = \frac{1}{N-1} \left[\sum_{i=1}^N x_i^2 - \frac{\left(\sum_{i=1}^N x_i \right)^2}{N} \right]$$

Der zweite Teil der Gleichung wird zur tatsächlichen Berechnung benutzt. Der Teil in der eckigen Klammer wird danach als Summe der Abweichungsquadrate bezeichnet. Die Standardabweichung ist die Wurzel aus der in Gleichung 2 angegebenen Varianz.

Über eine solche einfache Beschreibung einer beobachteten Verteilung kann man grundsätzlich hinausgehen, indem man die Frage stellt, ob sich zwei beobachtete Verteilungen mit ausreichender Sicherheit unterscheiden. Dies ist im Prinzip die Fragestellung aller statistischen Tests. Im vorliegenden Falle waren Differenzen zwischen Zeitpunkten zu vergleichen. Dazu eignet sich der sog. t-Test, im paarweisen Vergleich. Hier wurde die mit diesen Tests äquivalente Methode zur Bestimmung des Vertrauensbereiches eines Durchschnittswertes verwendet.

Die Differenzen d_i zwischen zwei Zeitpunkten werden bestimmt, ihr Mittelwert und ihre Standardabweichung nach Formel 1 und 2 errechnet. Der wahre Mittelwert der Grundgesamtheit liegt dann in 99 von 100 Fällen in folgendem Bereich:

$$(3) \quad \bar{d} \pm t_{0,01} \cdot s_{\bar{d}}$$

Darin bedeutet $s_{\bar{d}} = \frac{s}{\sqrt{N}}$ und $t_{0,01}$ eine Konstante, die in Abhängigkeit von $n - 2$ Freiheitsgraden aus einer t-Tabelle entnommen wird.

Die Methode der Varianzanalyse prüft die Hypothese, ob sich die Mittelwerte mehrerer Gruppen mehr als zufällig zu erwarten unterscheiden. Sie ist bei S. Koller genauer beschrieben. Im Prinzip wird dabei die Varianz zwischen den

Gruppen und die Varianz innerhalb der Gruppen errechnet. Der Quotient dieser beiden Varianzen ist ein sog. F-Wert, dessen Verteilung bekannt ist. Unter der Berücksichtigung der Freiheitsgrade kann man aus einer Tabelle ablesen, mit welcher Wahrscheinlichkeit der errechnete F-Wert durch Zufall zustande gekommen wäre. Ist diese Wahrscheinlichkeit kleiner als 1%, dann kann man einen Unterschied zwischen den beobachteten Mittelwerten behaupten.

Koller hat ein Verfahren zur Bestimmung des Versuchsfehlers angegeben. Dazu wird - ähnlich wie in der Variananalyse - die Variabilität zwischen den Wiederholungen bei jeder Versuchsperson bestimmt und in Beziehung zur Variabilität zwischen den Personen gesetzt. Die durchschnittliche Variabilität zwischen den Wiederholungen ist der Wiederholungsfehler.

Ist der errechnete F-Wert signifikant, dann bedeutet dies, daß die Variation zwischen den Personen größer ist als die Genauigkeit bei der Wiederholung der Messung (Genaueres siehe bei Koller).

5. ERGEBNISSE

a. Einfluß der Wiederholung auf das Meßergebnis

An 10 Versuchspersonen, an denen wir je 5 Messungen durchführten, treten natürlicherweise Schwankungen auf. Die Einzelwerte sind in Abbildung 6 angegeben. Wie man sieht, weichen diese Werte gering im Verlauf der Zeit voneinander ab. Auf Grund dieser Abbildung würde man nicht vermuten, daß durch die Wiederholung ein systematischer Einfluß im Sinne eines Ansteigens oder Abfallens des Blutvolumens eintritt. Diese Hypothese wurde noch genau mit der Varianzanalyse überprüft (siehe S.23. Verwendete statistische Methoden). Es errechnete sich ein F-Wert von $F = 0,3204$. Daher müssen wir die Nullhypothese beibehalten, daß zwischen den wiederholten Messungen praktisch kein Unterschied nachweisbar ist. Die einzelnen Fälle sind in Abb.7 wiedergegeben.

Die Mittelwerte und die Standardabweichungen der einzelnen Blutvolumenmessungen zu den verschiedenen Zeitpunkten sind:

Zeitpunkte	1	2	3	4	5
Mittelwerte	5671	5692	5624	5601	5616
Standardabweichungen	(562, 1)	(628, 7)	(545, 7)	(648, 2)	(574, 9)

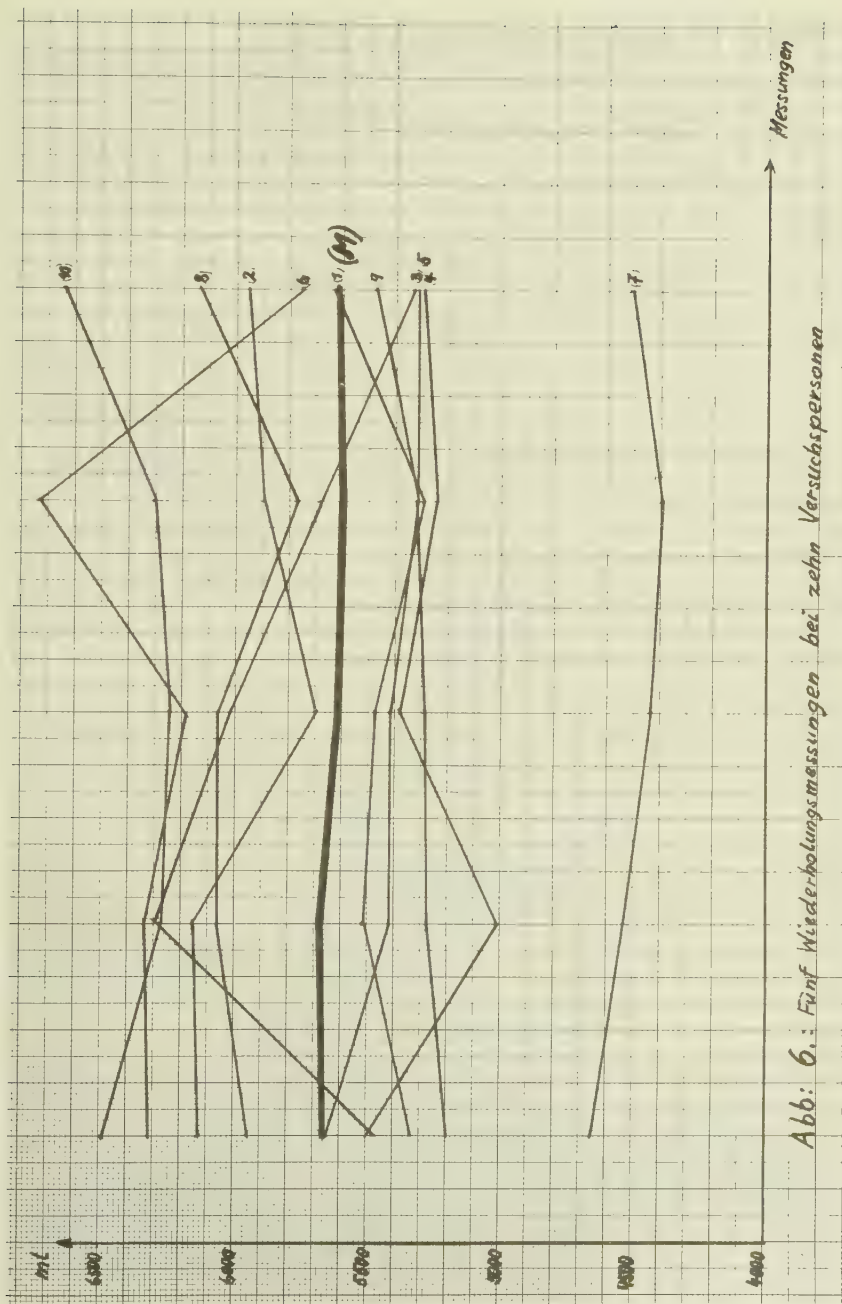


Abb. 6.: Fünf Wiederholungsmessungen bei zehn Versuchspersonen

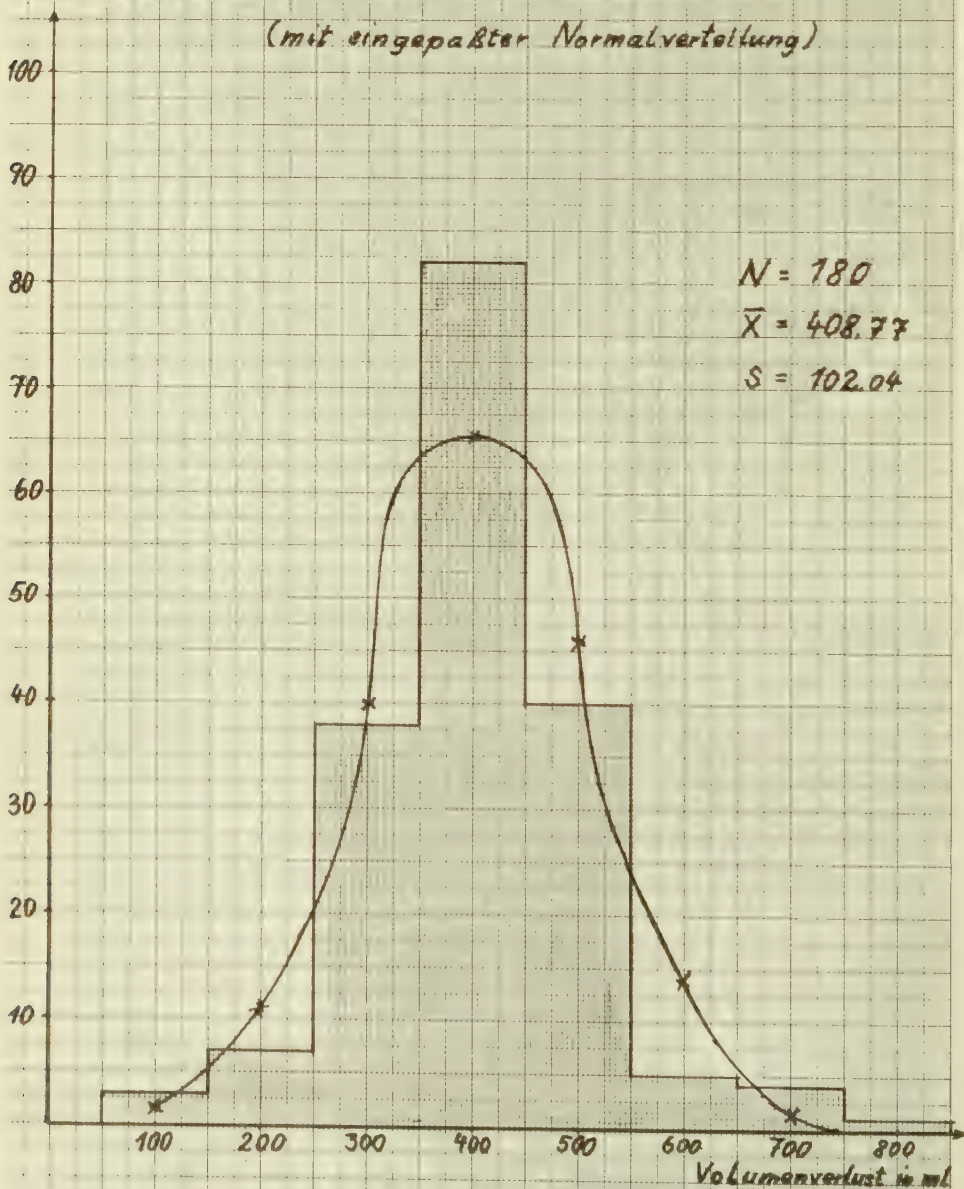
Abb. 7. Häufigkeitsverteilung der Differenzen
nach 400 ml Blutentnahme

(mit eingepaßter Normalverteilung)

$$N = 180$$

$$\bar{X} = 408.77$$

$$S = 102.04$$



Man kann zwar nicht nachweisen, daß sich bei wiederholten Volumenbestimmungen die Mittelwerte ändern; es könnte aber sein, daß durch Wiederholung der Messung zunehmend größere Unterschiede bei der einzelnen Person auftreten, je länger die Messungen auseinander liegen. Es wurde im folgenden also überprüft, ob die Differenzen zwischen Zeitpunkt 1 und 2 (die sehr nahe aneinander liegen) stärker variieren als die Differenzen zwischen Zeitpunkt 2 und 5 (die etwa vier Stunden auseinander liegen). Dazu wurden diese Differenzen errechnet und ihre Varianzen bestimmt. $F = \frac{162,5}{118,721} = 1,369$, d.h. die beiden Varianzen unterscheiden sich nicht mehr als zufällig zu erwarten ist. Man kann auf Grund des vorliegenden Materials nicht behaupten, daß die Unterschiede zwischen aufeinanderfolgenden Bestimmungen größer sind, wenn die Bestimmungen weiter auseinander liegen.

b. Nachweisbarkeit der individuellen Unterschiede im Blutvolumen

Ein ganz grober Test zur Überprüfung der Methode besteht in der Frage, ob die Abweichungen zwischen den wiederholten Messungen bei derselben Person klein sind im Verhältnis zu den Abweichungen zwischen verschiedenen Personen. Ist dies der Fall, so kann man behaupten, daß die Methode genau genug ist, um Unterschiede zwischen den Personen nachweisen zu können. Dies ist eine selbstverständliche Voraussetzung jedes exakten Meßverfahrens.

Die genaue Bestimmung der Variation zwischen den Wiederholungen und zwischen den Personen ist im statistischen Kapitel angegeben (siehe S.24). Der berechnete F-Wert beträgt $F = 38,84$.

Bei 9 und 40 Freiheitsgraden ist dieser Wert weit über dem 1% - Niveau signifikant, d.h. man kann mit genügender Sicherheit behaupten, daß der Meßfehler der Methode so klein ist, daß man Unterschiede zwischen den Personen nachweisen kann.

c. Die Größe des Fehlers in ml

Der ermittelte Wiederholungsfehler beträgt ± 209 ml. In diesem Fehler steckt der Meßfehler und die individuelle Variation im Laufe der beobachteten Zeit. Der tatsächliche Meßfehler wird noch kleiner sein. In bezug auf 5600 ml Blut sind 200 ml etwa 2,8%. Eine solche Genauigkeit ist für die komplizierte Methode erstaunlich und mit anderen Methoden der Blutvolumenmessung nicht bekannt geworden.

d. Nachweisbarkeit von 400 ml Blutentnahme

Vor dem Beginn hielten die Versuchspersonen eine Flüssigkeits- und Nahrungskarenz von 6 Stunden ein. Es folgte eine Ruhelage von 30 Minuten. Während dieser Zeit konnten Puls und Blutdruck dreimal kontrolliert werden. Dann bestimmten wir das Ausgangsvolumen und entnahmen innerhalb von 15 Minuten (+ 5') eine Blutmenge von 400 ml. Unmittelbar danach folgte die zweite Volumenmessung, um das Defizit festzustellen. Diese zwei Messungen erfolgten an denselben Versuchspersonen. Der Mittelwert der Differenzen und dessen Konfidenzbereich wurde errechnet. Für die Feststellung des Konfidenzbereiches wählten wir die Irrtumswahrscheinlichkeit $P = 0,01$. Damit ist gesagt, daß der wahre Wert der Veränderung des Blutvolumens in diesem angeführten Konfidenzbereich mit 99% Wahrscheinlichkeit liegt. Der wahre Wert ist jener Wert, welcher sich bei einer großen Versuchsreihe herausstellen würde. In der Abbildung 7 ist die Häufigkeitsverteilung der Differenzen von 180 Versuchspersonen aufgetragen. Diese Verteilung liegt grobenordnungsmaÙig gut in der Nähe der entnommenen 400 ml. Der Durchschnittswert der Differenzen aller Versuchspersonen ist $408,77 = \bar{d}$.

$$\bar{d} \pm t_{0,01} \cdot S_{\bar{d}} = 408,77 \pm 19,78$$

Man würde also auf Grund der Blutvolumenmessungen schätzen, daß 408,77 ml entnommen worden sind. Dieser Wert entspricht dem tatsächlichen ziemlich genau. Der einfache Meßfehler für die Entnahme beträgt ca. 100 ml, d.h. im Einzelfall kann man sich bei Bestimmung des Blutvolumenverlustes leicht um ± 100 ml irren. Dieser Meßfehler bei Entnahme von 400 ml ist niedrig.

In die Abbildung 8 wurde eine Normalverteilung mit einem Mittelwert von 408,77 und der errechneten Standardabweichung eingepaßt (nach einer Methode, wie sie in den Geigy-Tabellen angegeben ist). Man sieht bereits optisch, daß die beobachtete Verteilung von der Normalverteilung abweicht. In den mittleren Klassen liegen wesentlich mehr Fälle, als einer Normalverteilung entsprechen würden. Der exakte Vergleich mit einer Normalverteilung mit Hilfe der Chi-Quadrat-Methode ergibt $\chi^2 = 51,549$. Bei vier Freiheitsgraden ist dieser Wert signifikant, d.h. eine Normalverteilung liegt nicht vor. Dies kommt vor allem dadurch zustande, daß die mittlere Klasse wesentlich höher besetzt ist, als einer Normalverteilung entsprechen wurde.

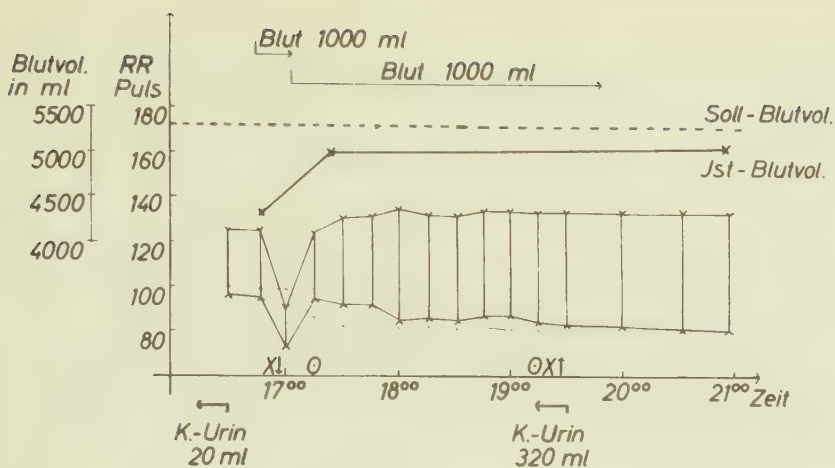


Abbildung 8 : Diagnostischer Fall 1

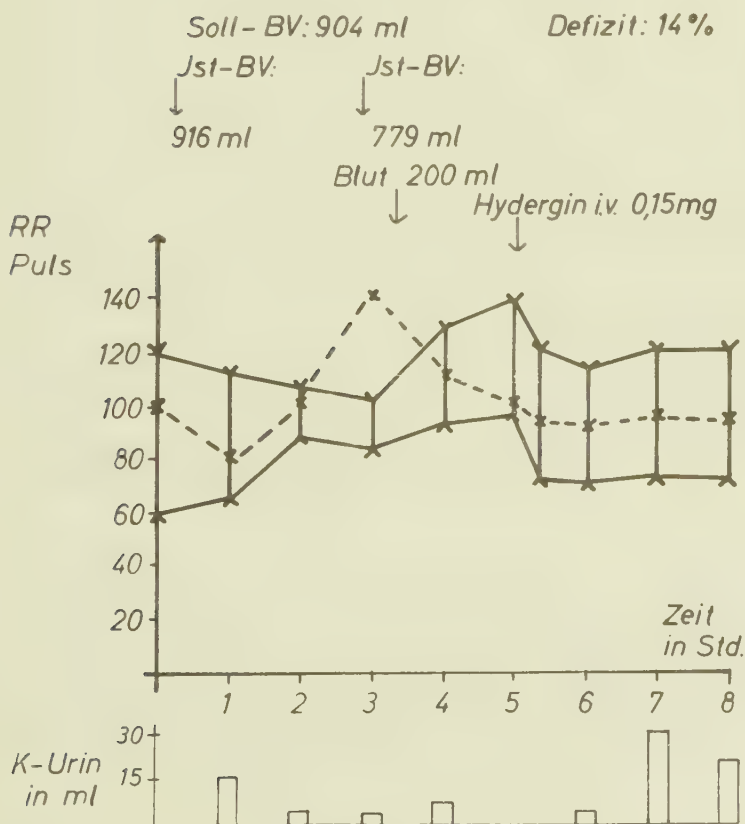


Abbildung 9 : Diagnostischer Fall 2

VI. EIGENE KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN (KASUISTIK)

1. DIAGNOSTISCHE FÄLLE

Fall 1 (Abb.8)

Ein 64-jähriger, 76 kg schwerer Patient wurde wegen einer schweren Hämoptose in die medizinische Klinik überwiesen. Die Lungenblutung wurde durch einen Stecksplitter im rechten Lungenunterlappen verursacht. Nach einer entsprechenden konservativen Behandlung erholten sich die zunächst bedrohlichen Kreislaufverhältnisse, bis es schließlich zu einer erneuten massiven Blutung kam, die sich bis zu einem schweren Schock steigerte. Nach einer Volumensubstitution wurde der Patient in die chirurgische Klinik überwiesen.

Es fand sich wohl ein Blutdruck von 125/90 mm Hg und ein Puls von 100/Min., die Haut war jedoch blaß und kalt. Im Laufe von drei Stunden wurden nur ca. 20 ml Urin entleert. Offensichtlich lag hier eine Zentralisation vor; trotzdem vermied man zunächst aus verständlichen Gründen die Beseitigung der Zentralisation mit Hydergin und weitere Transfusionen, um der Gefahr einer erneuten Blutung auszuweichen. Die Blutmengenbestimmung mit dem Volemetron ergab ein Volumen von 4260 ml, gegenüber einem Sollwert von 5320 ml; demnach konnte man ein Defizit von 1060 ml feststellen. Demzufolge wurden schnell 1000 ml Blut infundiert und gleichzeitig die Narkose eingeleitet. Der bei der Narkoseeinleitung eingetretene Blutdrucksabfall auf 90/70 mm Hg konnte sofort abgefangen werden. Nach einer weiteren Transfusion von 1000 ml Blut, intra- und postoperativ, fand sich ein Blutvolumen von 5100 ml. Im Verlaufe der Operation und danach waren die Kreislaufverhältnisse mit Blutdruckwerten von 135/80 mm Hg und einem Puls von 80/Min. völlig stabil. Am Ende der Operation konnten 320 ml Katheterurin entleert werden und im postoperativen Verlauf stündlich 60 ml registriert werden. Hier hat das Volemetron entscheidende Dienste geleistet.

Fall 2 (Abb.9)

Ein 2¹/₂-jähriges Kind zeigt nach einer Craniotomie ein Volumendefizit von 14%. Im weiteren Verlauf konnte eine Zentralisation festgestellt werden. Die Abbildung zeigt, daß die Nierendurchblutung sistierte. Bei einer Blutvolumenbestimmung mit dem Volemetron sah man, daß eine Hypovolämie die Ursache der Zentralisation gewesen ist. Die Kreislaufverhältnisse verbesserten sich zunehmend nach einer Bluttransfusion und Gabe von 0,15 mg

Hydargin. Puls, Blutdruck und Nierentätigkeit zeigten danach normale Werte.

Blutverluste sind bei Säuglingen besonders gefährlich, da sie schon bei kleineren Blutungen mit Schocksymptomen reagieren. 100 ml Volumenverlust entsprechen beim Säugling einem Defizit von 28,5 %, beim Einjährigen von 13,3 %. Erwachsene zeigen Schocksymptome bei Blutverlusten von über 25 %, der Säugling schon bei einem Defizit von 15 %, entsprechend 40 ml.

Fall 3 (Abb.10)

Eine 63-jährige Patientin wurde unter dem Verdacht eines Neoplasmas in die Klinik aufgenommen. Die Röntgenuntersuchung ergab eine Verschattung im Bereich der linken Lunge. Die Patientin gibt selbst an, daß sie in der letzten Zeit an Gewicht verloren hat und einen eitrigen Auswurf mit Blutbeimengungen hatte. Das Atemgeräusch war über der linken Lunge völlig aufgehoben. Das Blutbild zeigte eine Anämie von 3,4 Mill. Erythrozyten, eine Leukozytose von 26.000 Leukozyten, sowie eine Blutsenkung von 110/126. Klinisch handelte es sich um eine Totalatelektase, die durch einen intrabronchial wachsenden Tumor verursacht wurde. Nachdem sich der physikalische Lungenbefund nicht besserte, wurde die Patientin auf die Chirurgie gelegt. Eine Schnelldiagnose ergab, daß es sich um einen malignen Tumor handelte, der Bronchus wurde abgetragen und die Lunge ektomiert. Während der Absetzung der Lunge kam es zu einem Herzstillstand. Nach einer Herzmassage war die Herzaktion wieder ausreichend, so daß der Thorax wieder verschlossen werden konnte.

Die Abbildung zeigt eindeutig, daß der Herzstillstand mit Arterenol unter weiteren Transfusionen von Blut und Plasma gut zu beheben war; dagegen stabilisierten sich die Kreislaufverhältnisse nicht vollständig. Die Pulszahl stieg im weiteren Verlauf von 100 auf 120 an. Der systolische Blutdruck blieb zwar zwischen 115 und 120, der diastolische erhöhte sich von 70 auf 85. Die Patientin hatte eine kalte und blasser Haut. Die Urinausscheidung betrug während der Operationsdauer nur 40 ml. Alle diese Zeichen deuten auf eine Zentralisation des Kreislaufes hin, wobei noch weitere 1600 ml Blut transfundiert wurden. Die danach durchgeführte Blutvolumenbestimmung ergab eine Normovolämie von 3043 ml gegenüber einem Sollwert von 3120 ml. Danach waren mit einem Puls von 95/Min. und einem Blutdruck von 120/85 die Kreislaufverhältnisse normal. Die Urinausscheidung betrug in eineinhalb Stunden 250 ml.

Macrodex 6% 2000 ml
 Plasma 4500 ml Blut 6000 ml

Blut 1000 ml

Plasma 500 ml

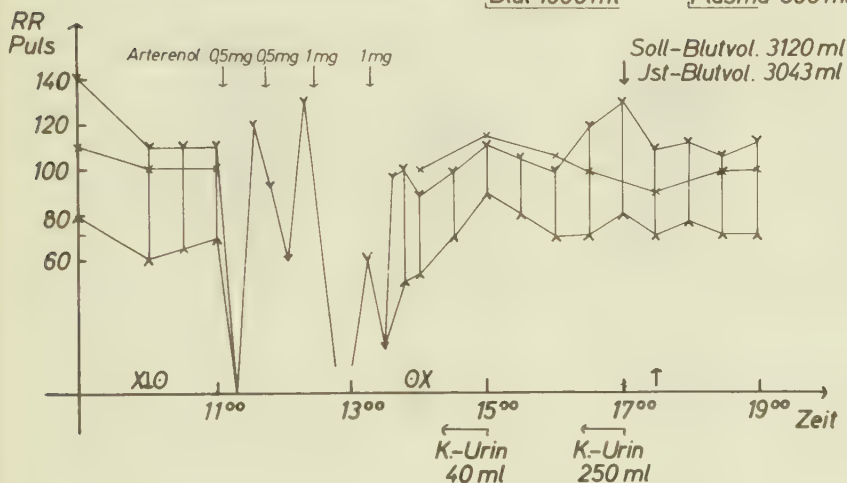


Abbildung 10 : Diagnostischer Fall 3

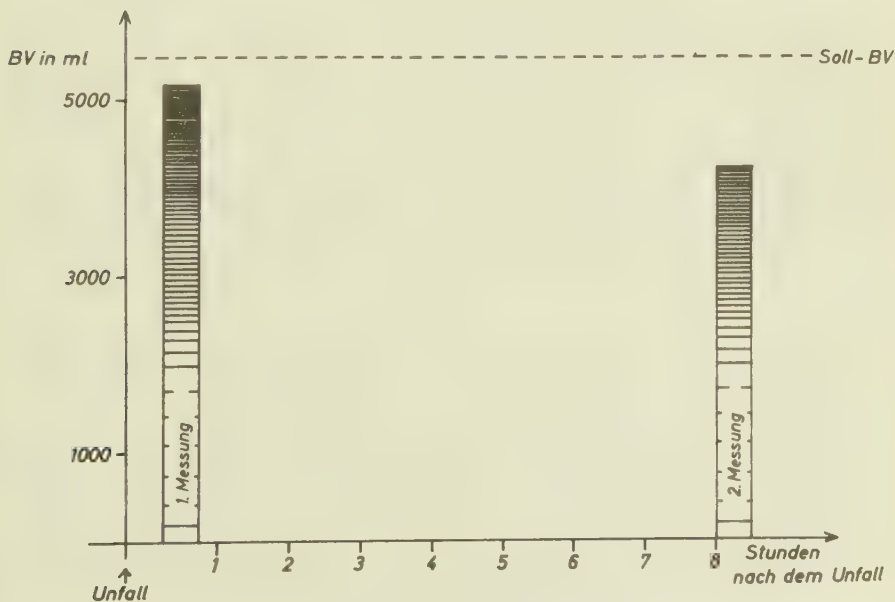


Abbildung 11 : Diagnostischer Fall 4

BV in ml

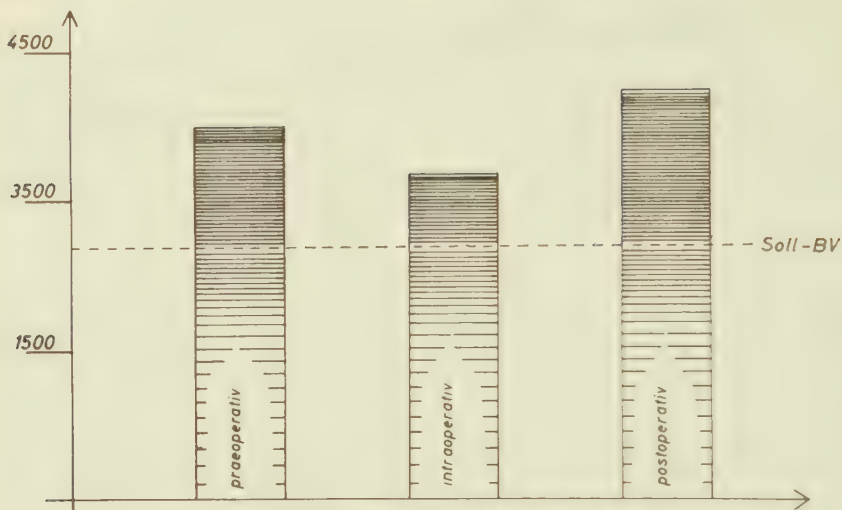


Abbildung 12 : Blutvolumen

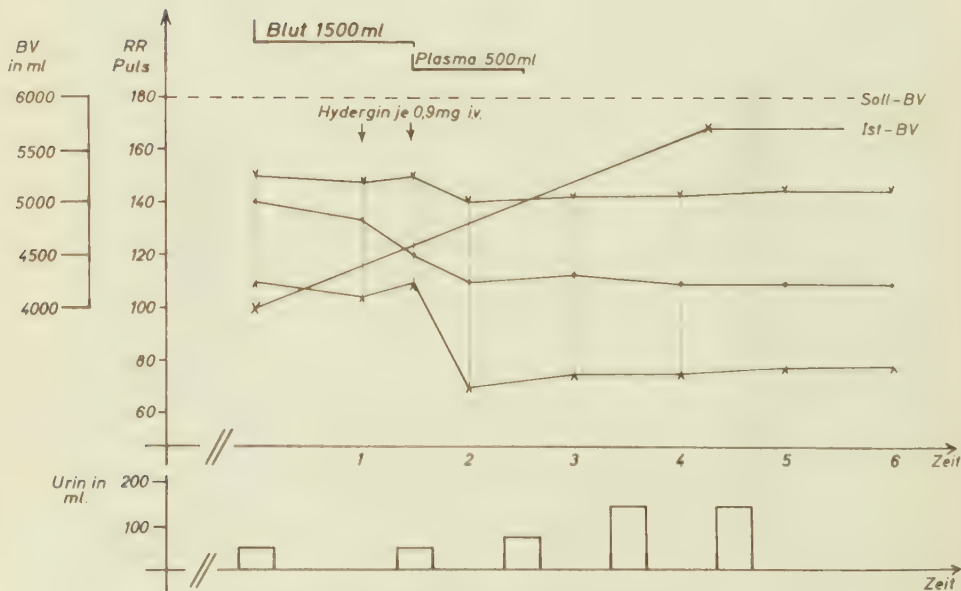


Abbildung 13 : Diagnostischer Fall 6

Fall 4 (Abb.11)

Der 33-jährige, 80 kg schwere und 182 cm große Patient wurde mit ausgedehnten Verbrennungen (60%) I. bis III. Grades in die Klinik gebracht. Die Verbrennungen betrafen die Körperoberfläche, das Gesicht und reichten bis zu den mittleren Bronchien. Die Behandlung konnte nur konservativ erfolgen. Der Patient atmete nach einer Tracheotomie spontan. Noch am selben Tag kam es zu einer Anschwellung des Gesichtes und des Halses. In der darauffolgenden Nacht wurde der Patient unruhig und verstarb akut.

Pathologisch-anatomisch wurde eine Nekrose der Tracheal- und Bronchialschleimhaut, eine Gefäßblähung sowie eine Blutstauung und Ödeme in der Lunge und eine Blutstauung in der Leber und der Niere festgestellt.

Dieser Patient war wegen der intrapulmonalen Verbrennungen nicht mehr zu retten; er wurde eine halbe Stunde nach der Verbrennung eingeliefert.

Nach dem Evans'schen Schema

Verbrannte Körperoberfläche in % x 1,5 Elektrolytlösung,
bzw.

Verbrannte Körperoberfläche in % x 0,5 Kolloidlösung (wobei außer dem Tagesbedarf 2/3 Plasma und 1/3 Blut gegeben wurde),
haben wir versucht, wie weit eine Infusionstherapie durchzuführen ist und wie weit man den Plasmaabfluß aus der Blutbahn in das Gewebe ersetzen kann. Das Schema war nicht ganz ausreichend, um den Plasmaabstrom zu ersetzen.

Wie aus Abbildung 11 zu ersehen ist, hatte der Patient ein Blutvolumen von 5295 ml gegenüber einem Sollwert von 5518 ml. Acht Stunden nach der Aufnahme war der Ausgangswert durch die oben genannte Therapie nur annähernd zu halten. Das gemessene Blutvolumen betrug zu dieser Zeit 4350 ml.

Fall 5 (Abb.12)

Die 27-jährige, 40,5 kg schwere Patientin wurde mit einem stark reduzierten AZ und KZ mit der Verdachtsdiagnose Magencarcinom in die Klinik aufgenommen und operiert. Es wurde eine totale Magenresektion durchgeführt. Sowohl prae-, intra- und postoperativ waren die Kreislaufverhältnisse sowie die Urinausscheidung unauffällig. Es wurde bei der Patientin, die praeoperativ eine Erythrozytenzahl von 4,16 Mill. und einen Hämoglobinwert von 13,4 g% hatte, eine Blutvolumenbestimmung durchgeführt, aus der Indikation heraus, daß Tumorpatienten oft eine Hypovolämie haben. Der gemes-

sene Wert des Blutvolumens betrug 4100 ml gegenüber einem Sollwert von 2634 ml. Die unmittelbar nach der Operation und einen Tag danach durchgeführten Blutvolumenmessungen ergaben Volumina von 3950 ml und 4180 ml Blut.

Die Tatsache, daß diese Frau eine Hypervolämie von etwa 1600 ml Blut hatte, ist wohl darauf zurückzuführen, daß die Patientin, wie sie selbst angab, innerhalb der letzten acht Monate mehr als 25 kg abgenommen hat. Es ist offenbar, daß die Kapazität des Gefäßsystems sich nicht entsprechend dem Gewicht reduzierte.

Dieser Fall weist eindeutig darauf hin, wie wichtig es ist, in der Klinik die Abschätzung des Sollblutvolumens sorgfältig und umsichtig genug anzugeben oder zu berechnen. Es ist sozusagen eine klinische Diagnose.

Fall 6 (Abb.13)

Ein 19-jähriger, 175 cm großer, 85 kg schwerer Patient wurde wegen einer komplizierten rechten Schultergelenksverletzung stationär behandelt. Bei der sofortigen Operation nach der Aufnahme mußten die größeren Gefäße im Axillarbereich unterbunden werden. Es wurde zuerst der Versuch unternommen, den Arm zu erhalten. Im Verlaufe der weiteren 1 1/2 Tage wurde der rechte Arm stark ödematös und hatte etwa den doppelten Umfang wie der linke im Ober- und Unterarmbereich.

Am Nachmittag des zweiten Tages war der Patient stark benommen und hatte einen Puls von 140/min. sowie einen Blutdruck von 150/110 mm Hg. Die spontane stündliche Urinausscheidung betrug in den letzten 24 Stunden 300 ml. Die Körpertemperatur lag bei 37,2°C. Das gemessene Blutvolumen betrug 4000 ml, gegenüber einem Sollwert von 5350 ml. Darauf wurden im Verlauf der nächsten drei Stunden 1500 ml Blut und 500 ml Plasma infundiert, sowie zweimal 0,9 mg Hydergin injiziert. Kurz danach ist der Blutdruck auf 140/70 mm Hg abgesunken. Die Pulsfrequenz lag bei 110/Min. Es wurde nach einer Stunde, nach Ende der Infusion, eine stündliche Urinausscheidung von 150 ml registriert.

Am nächsten Tag wurde der rechte Arm des Patienten bei stabilen Kreislaufverhältnissen im Schultergelenk exartikuliert. Es ist mit Sicherheit anzunehmen, daß der Patient während der Operation nicht entsprechend der vorangegangenen Blutverluste substituiert wurde. Dafür sprach auch der Hämatokritwert von nur 29%.

Dieses Volumendefizit hat offenbar nicht ausgereicht, die klinischen Symptome eines Schocks zu verursachen. Die weitere Abwanderung von Plasmaflüssigkeit in das ödematöse Gewebe des Armes hatte jedoch den vorhandenen Volumenmangel verstärkt und zu einer Zentralisation des Kreislaufes geführt. Dieser Zustand war durch den adäquaten Volumen- und Blutersatz bei gleichzeitiger Weitstellung der verengten Kapillargebiete gut zu beherrschen. Die Volumenmessung nach der Infusion ergab 5750 ml.

2. DIFFERENTIALDIAGNOSTISCHE FÄLLE

Fall 1 (Abb.14)

Ein 6-jähriges, 21 kg schweres Mädchen wurde nach Ausräumung eines epiduralen (traumatischen) Hämatoms von einem auswärtigen Krankenhaus in die Mainzer neurochirurgische Klinik verlegt. Wegen einer erneuten intracraniellen Blutung mußte das Kind noch in derselben Nacht operiert werden.

Während der Operation mußten 250 ml Blut transfundiert werden. Intra- und unmittelbar postoperativ war der Blutdruck 100/70 mm Hg, während er eine halbe Stunde nach der Operation bis zu 160/100 mm Hg angestiegen war. Die Fingernägel waren zyanotisch, die Haut war blaß und kalt, die Urinsekretion sistierte. Man wußte nicht, ob nur eine zentral ausgelöste Zentralisation oder dazu noch ein Volumenmangel bestand; zumal das Kind 9 Stunden vor der Operation mit 250 ml einer 40%igen Sorbitlösung entwässert wurde. In diesem Falle war die Volumenmessung angezeigt, und es fand sich mit 1680 ml ein normales Blutvolumen, welches dem Gewicht des Kindes entsprach. Nach dieser Feststellung wurden im Abstand von einer Stunde zweimal 50 mg Trapanal i.v. und 250 ml 40%ige Sorbitlösung langsam infundiert, um die zentral ausgelöste Dysregulation zu beseitigen und die Diurese wieder in Gang zu bringen.

Eine Stunde danach waren die klinischen Zeichen einer Zentralisation mit einem Blutdruck von 125/90 mm Hg und einer Pulszahl von 110/Min. abgeklungen. Die Urinausscheidung betrug in der Stunde 350 ml und deutete damit auf eine genügende Durchblutung der Niere. Der weitere Verlauf war ohne Komplikation.

In der Chirurgie des Kleinkind- und Säuglingsalters steht man einigen Besonderheiten gegenüber, da Neugeborene und Kleinkinder sowohl auf eine Hypo- als auch auf eine Hypervolämie weitaus empfindlicher reagieren als Erwach-

sene. Demnach kann die Aufrechterhaltung einer Normovolämie schwierig werden. Auch in der Kinderchirurgie bietet uns das Volemetron unschätzbare Dienste.

Fall 2 (Abb.15)

Die 61-jährige, 61 kg schwere Patientin erlitt drei Tage nach zweimaliger Unterleibsoperation und Fistelbildung am Dünndarm ein Herz- und Kreislaufversagen mit nachfolgender Anurie. Die in diesem Stadium durchgeführte Blutvolumenbestimmung zeigte eine Normovolämie mit 4.49 l gegenüber einem Sollwert von 3952 ml an. Es war offensichtlich, daß die Ursache des Herz- und Kreislaufversagens nicht ein Volumenmangel war. Die Ursache dieses Zustandes, sowie die gegenseitige Potenzierung der einzelnen pathogenetischen Faktoren veranschaulicht Abb.15. Es besteht gar kein Zweifel daran, daß die Blutvolumenbestimmung eine entscheidende differentialdiagnostische Hilfe war und die weitere Therapie entscheidend beeinflußt hatte.

Die Blutvolumenbestimmung in der Geburtshilfe und Gynäkologie ist sehr wichtig, da besonders Schwangere auf einen Blutmangel einerseits und auf eine Übertransfusion andererseits empfindlich reagieren. So können z.B. bei Tabargravidität, Uterus myomatosus, Placenta previa oder bei retroplacentaren Blutungen große Blutverluste auftreten. In der Klinik muß der Ausgleich aus den erwähnten Gründen sehr genau erfolgen, wobei zu beachten ist, daß jede Überfüllung des Kreislaufes gefährlich ist. Hier leistet die direkte Blutmengenbestimmung eine wesentliche Hilfe.

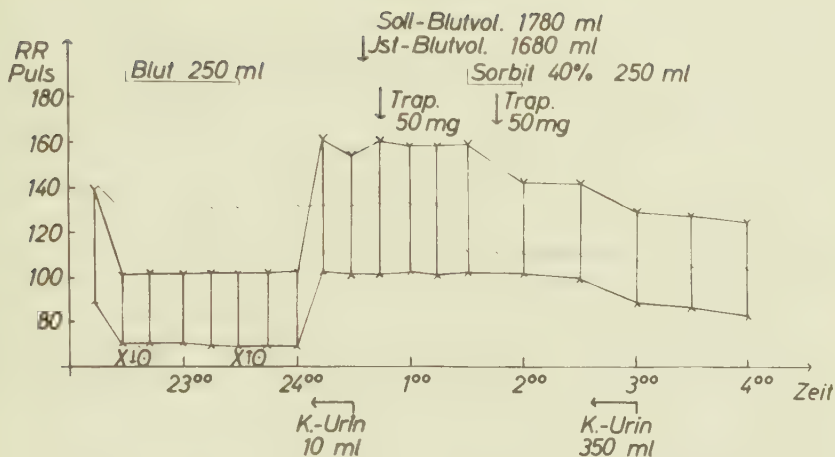


Abbildung 14: Differentialdiagnostischer Fall 1

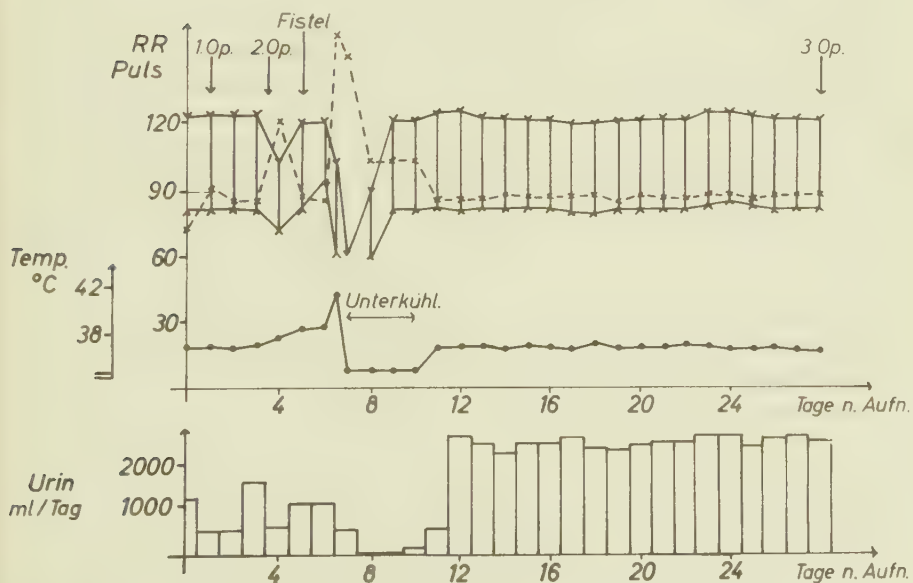


Abbildung 15 : Differentialdiagnostischer Fall 2



VII. DISKUSSION

Das von KEITH 1915 ausgearbeitete Verdünnungsprinzip lag einer Reihe seither entwickelter Methoden zugrunde, die es ermöglichten, das zirkulierende Blutvolumen direkt zu messen. Die ersten Erfolge waren zu verzeichnen, nachdem man ungiftige kolloide Farbstoffe angewendet hat, die eine ausreichende Zeit in der Blutbahn verweilten und somit eine exakte Errechnung der Verdünnung in dem intravasalen Lösungsraum ermöglichten. Nach den grundlegenden Arbeiten von HAHN und HEVESY (1940), die über die Anwendung von künstlichen radioaktiven Isotopen berichteten, verwandte man in der Medizin radioaktive Substanzen als neue Indikatoren. Dadurch ist es möglich geworden, die zellulären und plasmatischen Bestandteile des Blutes getrennt quantitativ zu untersuchen. Die isolierte Markierung der Erythrozyten und der Plasma-eiweißkörper führte zur exakten Bestimmung der zirkulierenden Blutmenge. Im Laufe der Untersuchungen hat sich herausgestellt, daß der Lösungsraum z.B. für Cr^{51} , d.h. für die Erythrozyten ein beständigerer ist als für die markierten Plasmaelemente. Jedoch haben diese für die Klinik brauchbaren Methoden der Blutvolumenbestimmung in den chirurgischen Fächern nicht ihre notwendige Anwendung gefunden. Die Ursache dafür war zweifellos, daß die bis dahin ausgearbeiteten Methoden nicht schnell genug durchgeführt werden konnten. Dieses Problem lösten WILLIAMS und FINE mit der Entwicklung des von uns im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Blutvolumenmeßgerätes VOLEMETRON. Wir untersuchten die Genauigkeit und die klinische Anwendbarkeit der Blutvolumenmessungen mit Hilfe des Volemetrons unter Anwendung des mit J^{131} markierten Serum-Human-Albumin. Die Untersuchungsergebnisse zeigten, daß diese Methode genau genug ist, um Blutvolumenänderungen von 400 ml zu erfassen. Diese Ergebnisse bedeuten also, daß wir schon solche Veränderungen der kreisenden Blutmenge in einer Größenordnung messen können, die noch kaum zu klinischen Symptomen führen.

Der einfache Meßfehler des Gerätes mit 209 ml ist für klinische Messungen gut tragbar. In diesem Sinne können wir die Befunde von DAGHER und Mitarb., was die J^{131} -Methode anbelangt, nicht bestätigen. Allerdings müssen wir bemerken, daß nur eine peinlichst genaue Spritztechnik zu den erwünschten Ergebnissen führen kann.

Sollen die Resultate der Messungen exakt sein, so müssen bestimmte Voraussetzungen beachtet werden. Die Testsubstanz soll in Einmalspritzen abgefüllt und vom Erzeuger direkt zugesandt werden; diese Einmalspritzen müssen eine bestimmte Aktivität enthalten. Freies Jod darf im Testmaterial kaum vorkommen. Es muß ebenfalls darauf geachtet werden, daß das Meßgerät nicht in der Nähe von anderen Strahlenquellen steht, da sonst das Meßergebnis beeinflusst werden kann. Eine paravenöse Injektion von radioaktiver Substanz

ist zu vermeiden. Thrombosierte Venen sind für solche Injektionen nicht geeignet, ebensowenig Venektasien, da darin die Testsubstanz längere Zeit verbleiben kann und sich nicht mit dem zirkulierenden Blut mischt. Der Konus soll mit einem Stopfen verschlossen werden, der jeder Originalpackung beiliegt. Jenes Blut, welches vor und nach der Testinjektion entnommen wird, muß sofort in die gekennzeichneten Röhrchen gefüllt und vorsichtig mit dem im Röhrchen vorhandenen Heparin vermischt werden. Eine Schaumbildung ist zu vermeiden.

Die Abschätzung der Sollwerte der zirkulierenden Blutmenge kann Schwierigkeiten bereiten. Da die Gesamtblutmenge mit dem sog. Lean tissue mass (fettfreies Gewebe des Körpers) direkt korreliert, haben wir für die Abschätzung dieser Größen keinen exakten klinischen Anhaltspunkt; jedoch zeigten zahlreiche Messungen, daß Körpergewicht, Habitus und Geschlecht für die annähernde Abschätzung der Sollwerte, für klinische Belange ausreichende Anhaltspunkte liefern. Demnach errechnen wir das Sollvolumen bei den Erwachsenen nach den Normalwerten von MOORE mit 6% des Körpergewichtes bei fetten, mit 6,5% bei dünnen, mit 7% bei normalen und mit 7,5% des Körpergewichtes bei muskulösen Patienten. Bei Frauen nehmen wir jeweils in der entsprechenden Gruppe 0,5% weniger als bei Männern.

Unsere klinischen Fälle zeigen, daß die J^{131} Human-Albumin-Methode des Volemetrons durch die Möglichkeit der wiederholten Messung - bei einer klinisch tragbaren Fehlerbreite - eine exaktere Dosierung der Infusion von Blut, Blut- und Volumenersatzmittel ermöglicht als es bisher der Fall war. Dadurch sind schädliche Über- und Untertransfusionen vermeidbar. Wir möchten jedoch gleichzeitig davor warnen, das Volemetron als alleiniges diagnostisches Mittel bei der Therapie eines Schocks anzuwenden. Die Methode ist sicher eine wertvolle Hilfe bei der Diagnose und Differentialdiagnose hypovolämischer Zustände; jedoch soll sie nur im Rahmen der eingangs beschriebenen klinischen Schockdiagnose ihre Anwendung finden.

VIII. ZUSAMMENFASSUNG

In der Pathogenese eines Schocks chirurgischer Patienten sind hypovolämische Zustände von erstrangiger Bedeutung. Eine Verminderung der peripheren Durchblutung führt zwangsläufig zu ausgedehnten, eventuell irreparablen Schäden des Organismus. Gelingt es uns, die zirkulierende Blutmenge und damit die periphere Durchblutung bei traumatischem und hämorrhagischem Schock frühzeitig zu normalisieren, so werden metabolische Störungen vermeidbar sein. Aus diesen Tatsachen heraus ergibt sich die Bedeutung einer für die chirurgischen Fächer geeigneten Methode zur Bestimmung des Blutvolumens.

In unseren Untersuchungen prüften wir die Genauigkeit der J^{131} -Serum-Human-Albumin-Methode. Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse konnten wir statistisch feststellen, daß die Methode genau genug ist, um Unterschiede der zirkulierenden Blutmenge zwischen den einzelnen Personen nachzuweisen. Die Irrtumswahrscheinlichkeit dieser Aussage liegt unter 1%. Die Genauigkeit ist mit der Exaktheit anderer Meßmethoden durchaus vergleichbar. Mit überzeugender Genauigkeit läßt sich eine Entnahme von 400 ml Blut bei exaktem Arbeiten nachweisen. Bei serienmäßigen Bestimmungen an ein und derselben Person ist kein Einfluß der Wiederholung auf das Meßergebnis nachweisbar.

Im kasuistischen Teil wird der diagnostische und differentialdiagnostische Wert dieser Meßmethode demonstriert und festgestellt, daß dadurch eine gezielte Auffüllung des Kreislaufsystems wesentlich erleichtert wird.

LITERATUR

- Ahnefeld, F.W., R.Frey und M.Halmágyi: Der Schock, Entstehung, Verlauf und Therapie. Dtsch.Med.Wschr. 9, 425 (1962)
- Ahnefeld, F.W., R.Frey und M.Halmágyi: Die Blutvolumenbestimmung mit radioaktiven Isotopen zur Verhütung von Irrtümern in der Anzeigestellung zur Bluttransfusion und Infusion von Blutersatzmitteln. Bibl.haemat. 16, 223 (1963)
- Ahnefeld, F.W., R.Frey und M.Halmágyi: Erkennung, Verhütung und Behandlung des Schocks in den operativen Fachern. Der Internist 3, 543 (1962)
- Ahnefeld, F.W., M.Halmágyi und K.Überla: Untersuchung zur Bewertung kolloidaler Volumenersatzmittel. Der Anästhesist 14, 137 (1965)
- Allgöwer, M. und E.Studer: Methodik und Ergebnisse einer Schnellbestimmung des Blutvolumens mit J^{131} in der Klinik. Langenbecks Archiv 301 (Kongreßband), 122 (1962)
- Buckwalter, J.A., J.C.Ferguson, R.J.Johnson and R.T.Soper: Blood Volume Measurements with a New Instrument. Archives of Surgery 86, 874 (1963)
- Bull, J.P.: Shock. New Scientist 346, 22 (1963)
- Dagher, F.J., H.J.Lyons, D.C.Finlayson, J.Shamsai and F.D.Moore: Blood Volume Measurement: A Critical Study. Advances in Surgery 1, 69 (1965)
- Doberneck, R.C., D.G.Johnson and R.M.Hardaway: Blood volume adjustments to shock in dogs. Archives of Surgery 86, 267 (1963)
- Duesberg, R.: Die akute arterielle Hypotonie und ihre Behandlung. Dtsch.Med.Wschr. 86, 1640 (1961)
- Duesberg, R. und F.F.Gersmeyer: Fortschritte in der Erkennung und Therapie des Kreislaufkollapses. Langenbecks Archiv Klin.Chir. 293, 373 (1960)
- Duesberg, R. und W.Schröder: Pathophysiologie und Klinik der Kollapszustände. Leipzig: Hirzel 1944

- Fine, J.: Traumatic Shock. *Surgical Clinics of North America* 43, 597 (1963)
- Frey, R.: Wasserhaushalt, Infusion und Plasmaersatz, in: *Lehrbuch der Anaesthesiologie* (hrsg. von R. Frey, W. Hügin und O. Meyrhofer), Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955
- Gauer, O.H.: Schock und Kollaps. *Dtsch. Med. Journal* 9, 232 (1958)
- Gauer, O.H. und J.P. Henry: Beitrag zur Homöostase des extraarteriellen Kreislaufes. *Klin. Wschr.* 34, 356 (1956)
- Geigy, J.R. AG. Basel, Pharmazeutische Abteilung: *Wissenschaftliche Tabellen*. Basel: Eigendruckerei Geigy AG 1960
- Grable, E., J. Israel, J.A. Williams and J. Fine: The Blood Volume in Experimental Endotoxic Shock. *Annals of Surgery* 157, 361 (1963)
- Greep, J.M., S.B. Litwin and G.L. Nardi: Comparative Study of a New Device for Measuring Blood Volume. *Archives of Surgery* 86, 164 (1963)
- Gruber, U.F.: Das Hämostorhometer, ein neues Gerät zur Messung intraoperativen Blutverlustes. *Helvetica Chirurgica Acta* 28, 3 (1961)
- Halmágyi, M.: Methoden der Blutvolumenbestimmung. Vortrag auf dem Mainzer Anaesthesie-Kolloquium März (1965)
- Hartwich, A. und G. May: Blutvolumenbestimmung mittels der Farbstoffmethode. *Zschr. f. ges. exp. Med.* 51, 497 (1926)
- Henegar, G.C.: The Importance of Blood Volume Determinations in Surgical Patients. *Surgical Clinics of North America* 43, 187 (1963)
- Keith, N.M.: Blutvolumen im Schock. *Spec. Rep. Ser. Coun.* (London) No 26/27 (1919)
- Kirchner, E.: Zur Therapie der beginnenden und fixierten Zentralisation des Kreislaufes mit Hydergin. *Bruns Beitr. Klin. Chir.* 203, 462 (1961)
- Koller, S.: Statistische Auswertungsmethoden, in: *Biochemisches Taschenbuch* (hrsg. von H.M. Rauen) Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1956
- Koller, S.: Statistische Auswertung der Versuchsergebnisse, in: *Hoppe-Seyler-Thierfelder. Handbuch der physiologisch- und pathologisch-chemischen Analysen*. Berlin-Heidelberg-Göttingen: Springer 1955

- Laufman, H. and P.F. Nora: Physiological Problems Underlying Strangulation Obstruction. *Surgical Clinics of North America* 42, 219 (1962)
- Lindhard, J.: Dye-method for determining blood volume in man. *Am. Journ. of Physiology* 77, 669 (1926)
- Matthias, M. A. and M. J. Penfold: Measuring Blood Loss. *The Lancet* 9, 1218 (1962)
- Moore, F. D.: Metabolite Care of the Surgical Patient. W. B. Saunders Company Philadelphia and London: (1960)
- Morawitz, P.: Klin. Untersuchungen über Blutverteilung und -menge beim Gesunden und Kranken. *Sammlung klin. Vorträge Leipzig*: 462 (1907)
- Myhre, E. and H. Rustad: Blood Volume Determinations with Cr^{51} Red Cells (Determination by a conventional method compared with measurements by a new apparatus). *Acta Chir. Scand.* 125, 197 (1963)
- Nardi, G. L. and J. J. Zuidema: Surgery. Boston: Little Brown and Co. 1961
- Patel, J.: Le Volemetron, Appareil de détermination Radioactive de la masse Sanguine. *La Presse Médical* 70, 1218 (1962)
- Powell, N. A., D. G. Johnston: Criteria for Blood Transfusions. *California Medicine* 97, 12 (1962)
- Rominger, C. J., R. H. Flandreau: The Practical Application of Serial Blood Volume Determinations. *Medical Bulletin of the Misericordia Hospital Philadelphia* 1, 32 (1962)
- Rustad, H.: Measurement of operative blood loss. *Acta Chir. Scand.* 125, 17 (1963)
- Schneider, K. W. und G. Becker: Vergleichende Blutvolumenbestimmungen mit Evans-Blue, radioakt. Cr^{51} bei Gesunden und bei mit P^{32} behandelten Polycythämien. *Zschr. f. klin. Med.* 157, 350 (1962)
- Seyderhelm, R. und W. Lampe: Zur Frage der Blutmengenbestimmung. *Zschr. f. d. ges. exp. Med.* 30, 403 (1962)
- Siegrist, J., F. W. Ahnefeld und M. Halmágyi: Indikation und Resultate der Blutvolumenbestimmung mit radioaktivem Jod. Erster europäischer Kongreß für Anaesthesiologie Wien (1962)

- Wiemers, K. und E. Kern: Das Versagen des peripheren Kreislaufes und seine Besonderheiten bei chirurgisch Kranken. Dtsch. Med. Wschr. 81, 1712 (1956)
- Wiklander, O.: Blood Volume Determinations in Surgical Practice, a Comparative Analysis of the Evans-Blue Dye Method, the Radioactive Phosphorus Method and the Alveolar CO Method, with Special Reference to Determinations Under Pre- and Postoperative Conditions. Acta Chir. Scand. 208, 1 (1956)
- Williams, J. S. and H. Frank: Transfusion Therapy Guided by Blood Volume Determinations. American Journal of Surgery 103, 325 (1962)
- Williams, J. A., E. Grable and J. Fine: A Semiautomatic Instrument for Measuring Blood Volume. JAMA 178, 1097 (1961)
- Williams, J. A. and J. Fine: Measurement of Blood Volume with a New Apparatus. New England Journal of Medicine 264, 842 (1961)
- Williams, J. A., E. Grable et al.: Blood Volume in Clinical Medicine - A Symposium (1963) im Druck
- Williams, J. A., E. Grable, H. Frank and J. Fine: Blood Losses and Plasma Volume Shifts During Following Major Surgical Operations. Annals of Surgery 156, 648 (1962)
- Wollheim, E.: Bestimmung der zirkulierenden Blutmenge. Zschr. f. klin. Med. 108, 463 (1928)
- Wollheim, E., G. Becker und K. W. Schneider: Die Bestimmung der aktiven Blutmenge mittels Evans-Blue, radioaktivem P^{32} und Cr^{51} . Klin. Wschr. 36, 800 (1958).

Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

- Abb.1: Zählung der Probe, Zeit automatisch eingestellt.
- Abb.2: Subtraktion der Restaktivität und des Nulleffektes, Zeit automatisch eingestellt.
- Abb.3: Letzter Arbeitsgang für die Bestimmung des Blutvolumens.
- Abb.4: Die Wirkung der Mischungszeit auf das gemessene Volumen bei einem normalen erwachsenen Mann mit 1,5 μ C Radiojodalalbumin (WILLIAMS).
- Abb.5: Versuchsablauf.
- Abb.6: Fünf Wiederholungsmessungen bei zehn Versuchspersonen.
- Abb.7: Häufigkeitsverteilung der Differenzen nach 400 ml Blutentnahme (mit eingepaßter Normalverteilung).
- Abb.8: Diagnostischer Fall 1.
- Abb.9: Diagnostischer Fall 2.
- Abb.10: Diagnostischer Fall 3.
- Abb.11: Diagnostischer Fall 4.
- Abb.12: Diagnostischer Fall 5.
- Abb.13: Diagnostischer Fall 6.
- Abb.14: Differentialdiagnostischer Fall 1.
- Abb.15: Differentialdiagnostischer Fall 2.
- Tab.1: Schätzung subjektiver Blutverluste.
- Tab.2: Serienbestimmungen bekannter Wasservolumina.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. R. Frey für die Überlassung des Themas meinen Dank aussprechen.

Herrn Dr.med. M. Halnásyi bin ich für die wertvollen Ratschläge und Literaturhinweise zu großem Dank verpflichtet.

Ebenfalls danke ich Herrn Dr.med. K. Überla für die Beratung bei den statistischen Problemen.



LEBENS LAUF

Ich wurde am 12.September 1929 als Sohn von Peter und Dorothea Schlarb in Beschka/Jugoslawien geboren; dort besuchte ich die Grundschule.

Meine Mittelschulzeit absolvierte ich in Eferding/Österreich, die ich mit dem Abitur im Jahre 1949 beendet habe.

1949 begann ich mein Medizinstudium an der Wiener Universität und unterbrach dasselbe nach zwei Semestern. 1959 setzte ich mein Studium an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz fort, an welcher ich am 1.Februar 1965 mein Staatsexamen ablegte.

Meine Medizinalassistentenzeit habe ich am 1.Mai 1965 auf einer internen Abteilung begonnen.



